

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

1457

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madeleine PAULIAC

Externe des Hôpitaux de Paris

*née le 16 septembre 1912 à Villeneuve-sur-Lot
(Lot-et-Garonne)*

**Les Dérivés sulfamidés et leur action
dans le
traitement des méningites cérébro-spinales
à méningocoques**

Président : M. le Professeur NOBÉCOURT

ANGERS

Imprimerie du Commerce
5, rue Saint-Maurille, 5

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Madeleine PAULIAC

Externe des Hôpitaux de Paris

*née le 16 septembre 1912 à Villeneuve-sur-Lot
(Lot-et-Garonne)*

**Les Dérivés sulfamidés et leur action
dans le
traitement des méningites cérébro-spinales
à méningocoques**

Président : M. le Professeur NOBÉCOURT

ANGERS

Imprimerie du Commerce
5, rue Saint-Maurille, 5

1939

LE DOYEN..... M. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUNPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N..
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)..	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)..	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LEVY....	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
CHEVALIER	Pathologie médicale.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS...	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIÉDELIEVRE ...	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENEAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERTI ..	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER ...	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE- RY-RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR DARRÉ

*Qui nous a inspiré ce travail. En témoignage
de notre reconnaissance.*

A M^{me} LE DOCTEUR ZAGDOUN

Assistante à l'Hôpital des Enfants-Malades

*Qui nous a guidée dans la réalisation de cette
thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de toute
notre gratitude.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages

M. LE PROFESSEUR SERGENT

M. LE PROFESSEUR DUVAL

M. LE PROFESSEUR FIESSINGER

Externat

M. LE DOCTEUR DENIKER

M. LE PROFESSEUR VELTER

M. LE DOCTEUR GUTMANN

M. LE DOCTEUR F. RAMOND

M. LE DOCTEUR BOIDIN

M. LE DOCTEUR DARRÉ

CHAPITRE PREMIER

La Sérothérapie dans les Méningites cérébro-spinales

On sait quelle était la gravité du pronostic immédiat de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, avant l'apparition du sérum. Il nous paraît essentiel, avant d'indiquer les différents moyens thérapeutiques que nous possédons actuellement, de préciser le taux de mortalité antérieur à la sérothérapie : DOPTER considérait que lorsque l'affection sévissait à l'état épidémique, la mortalité atteignait 70 à 80 %, et pouvait même aller chez le nourrisson jusqu'à 95 ou 100 % des cas.

C'est à FLEXNER que l'on doit le premier sérum anti-méningococcique (1906).

En France, à partir de 1907, DOPTER, sur les conseils de ROUX, commença à immuniser les chevaux, et son sérum fut appliqué pour la première fois en 1908.

Dès son introduction en thérapeutique, l'efficacité de la sérothérapie s'est affirmée avec netteté et pendant près de 10 ans, toutes les statistiques démontrèrent la valeur de cette médication nouvelle :

FLEXNER, sur 442 cas, a une mortalité de 25,4 %.

DOPTER réunit 882 cas au cours des épidémies de 1909-1910-1911; la mortalité globale est de 14,5 %.

LEVY, sur 164 cas, a 13,29 % de décès.

De 1913 à 1917, la mortalité est de 25 %.

La comparaison de ce pourcentage avec celui observé dans les cas non traités par la sérothérapie (75 %) paraissait assez éloquente pour que l'on pût, sans hésitation, croire à l'efficacité du sérum.

Cependant, pendant la guerre, vers la fin de 1917, la situation

se modifie totalement et la sérothérapie anti-méningococcique est suivie de nombreux échecs.

Mais à ce moment, on note également que les méningocoques revêtent un autre type : alors qu'avant la guerre, le méningocoque A était en cause dans 96 % des cas contre 4 % relevant du méningocoque B, pendant la guerre cette proportion s'est renversée en même temps qu'apparaissait le type C.

C'est en 1914 que DOPTER décrit avec PAURON le groupe des paraméningocoques α , ϵ , γ , qu'il avait entrevu dès 1909 et qui lui avait fait préparer en 1911 un sérum anti-paraméningococcique polyvalent et des sérums monovalents anti-paraméningococciques α ϵ γ .

DOPTER	GORDON et MURRAY	NICOLLE
Méningocoque type	type I	A
Para-méningocoque α	type II	B
Para-méningocoque ϵ		C
—		D

Le méningocoque B est le plus virulent de tous ; alors que la mortalité qui s'attache au méningocoque A, en dehors de tout traitement spécifique, peut être évaluée à 70, 75 %, elle est de 100 % lorsque le type B est en cause. Il n'est donc pas surprenant de constater que le sérum soit doué, vis à vis de ce germe, d'une action bien moindre et très inconstante.

En 1924, TESSIER accuse une mortalité de 80 % chez ses hospitalisés, et ceci, malgré la dose considérable de sérum administré (jusqu'à 1 et 2 litres), sérum adapté au germe en cause et souvent injecté précocément.

Les statistiques de l'Hôpital Trousseau, de 1928 à 1933, portant sur 43 cas, donnent 55 % de mortalité dont 81,8 % chez les enfants de moins d'un an.

DEBRÉ, de 1924 à 1929, observe chez 13 nourrissons une mortalité de 82 %.

À l'étranger on note également de graves succès :

En Angleterre les statistiques de STURDY portant sur 2.816 cas montrèrent une mortalité variant entre 24,6 et 76 %, suivant l'âge dont 67,8 % chez l'enfant de moins d'un an. BUCHANAM note 83 % de décès.

En Italie, VASILE constate 70 % de cas mortels.

Mais à côté de ces statistiques nettement défavorables qui ont même pu faire nier l'activité du sérum antiméningococcique, il convient d'en citer d'autres qui forment avec les précédentes un contraste frappant :

De 1920 à 1929, la mortalité à l'hôpital Pasteur n'est que de 26 %.

En 1932, PAISSEAU publie les cas de 13 enfants tous guéris par le sérum.

A Brest, à l'Hôpital Maritime, la mortalité ne dépasse pas 21 % au moment où TEISSIER, à l'Hôpital Claude-Bernard, accuse un taux de 69 %.

En Amérique, sur 368 malades traités en 1935 et 1936, elle est de 27 %.

En Roumanie, NICOLAU retient 23,8 % de décès.

Il est frappant d'observer les différences souvent très grandes présentées, suivant les auteurs, par le taux de mortalité. Mais ces chiffres n'ont que la valeur relative que l'on peut attribuer à toute statistique. Ils ne peuvent donner qu'une indication générale en ce qui concerne l'efficacité de la sérothérapie. En effet, ces statistiques sont globales et comprennent toutes les atteintes, que celles-ci soient des méningites classiques ou foudroyantes, à méningocoque A ou B, compliquées ou non d'associations microbiennes secondaires, survenant chez des nourrissons ou chez des adultes.

Or, on sait combien les facteurs « épidémie », « gravité de l'épidémie » « virulence de la variété du méningocoque » et « âge du sujet » interviennent pour expliquer les différences de mortalité suivant le lieu et le temps.

L'efficacité du sérum paraissant désormais discutable, l'échec de la sérothérapie la mieux conduite étant fréquent, les recherches thérapeutiques s'orientèrent dans de nouvelles directions.

Dès 1915, BOIDIN et WIESSEMBACH avaient recommandé la *vaccinothérapie* dans les formes traînantes où le sérum demeurerait sans action ; on utilisait un stock-vaccin et surtout un auto-vaccin.

L'*abcès de fixation* fut employé également par BOIDIN et WIESSEMBACH, associé à la vaccinothérapie. De nombreux succès furent publiés mais cette méthode n'ayant jamais été employée seule, il est difficile d'apprécier son efficacité.

En 1926, REILLY mit au point l'*endoprotéinothérapie* par voie

intra-rachidienne et sous-cutanée. Des résultats favorables furent enregistrés là où la sérothérapie avait échoué. Cette méthode est peu active chez le nourrisson.

Dernière venue la *chimiothérapie* paraît être la méthode d'avenir. Elle utilise le pouvoir antiseptique de certaines substances.

Dès 1915, des essais furent tentés avec les matières colorantes dérivées du jaune d'acridine : la gonacrine et la trypaflavine. FRIEDMANN, puis DARRÉ, BORDET et LAFAILLE obtinrent des succès dans la septicémie méningococcique. Il y eut quelques cas de guérison de méningites à méningocoques traitées par injections intrarachidiennes et intra-veineuses de ces produits.

Enfin les résultats obtenus avec les dérivés sulfamidés font l'objet de cette thèse.

CHAPITRE II

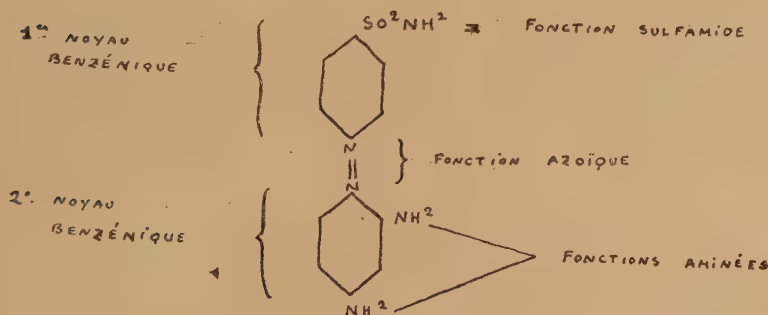
La Sulfamide

La chimiothérapie soufrée, dont l'action antistreptococcique fut la première connue, a fait rapidement de grands progrès.

Parmi tous les dérivés sulfamidés, deux seulement, en raison de leur action sur le méningocoque, feront l'objet de cette étude ; ce sont la sulfamide (sulfanilamide) ou 1162 F, et le 693 ou Dagénan.

En 1932, les travaux de MIETZSCH et KLARER dans les laboratoires de l'I.G. Farben, conduisirent à la synthèse du chlorhydrate de 4-sulfonamide 2-4 diaminobenzol : le *Prontosil* flavum.

C'est une poudre cristalline, rouge, soluble dans l'eau froide à 0,25 %, de formule suivante :



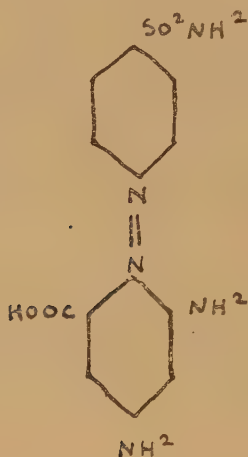
DOMAGK montra, en 1935, que ce dérivé azoïque, en injection intra-veineuse, exerçait une action remarquable sur les infections streptococciques expérimentales de la souris. Il constata, par contre, que ce corps était inactif « in vitro » ; il n'avait aucun effet sur la

croissance des streptocoques, ce qui contrastait singulièrement avec son action « in vivo ».

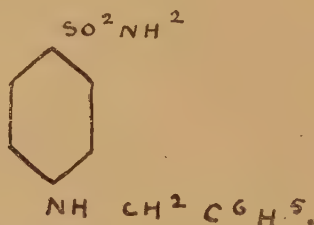
Ces résultats furent confirmés expérimentalement et cliniquement par COLEBROOK et KENNY.

En France, l'étude de ce dérivé fut reprise par GLEY et GIRARD.

Pour des raisons de moindre toxicité, ils carboxylèrent l'azoïque et obtinrent l'azoïque IV ou *Rubiazol*. C'est l'acide sulfamidophényl-azo-diamino-benzoïque ou carboxy-sulfamido-chrysoïdine, produit de teinte ocre dont la formule est la suivante :



Ces auteurs préparèrent également le dérivé benzylique de ce corps, une poudre incolore : le benzylaminobenzène-sulfamide ou *Septazine* répondant à la formule ci-dessous :



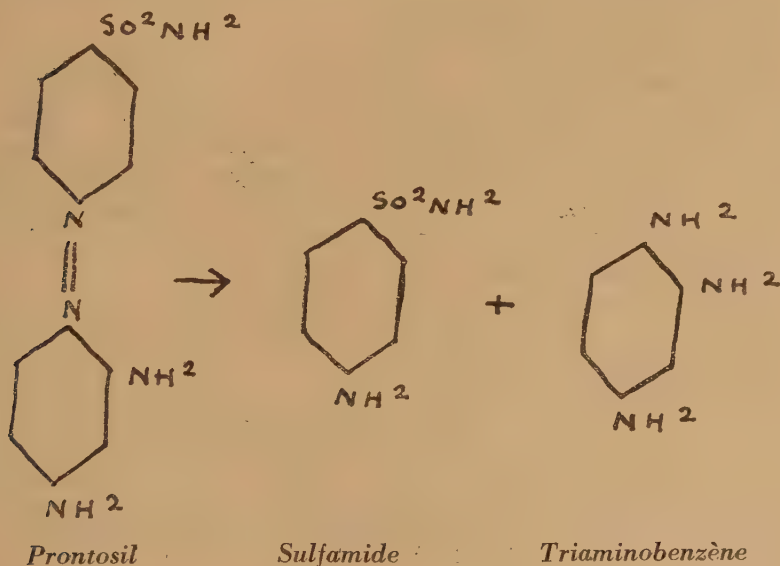
LEVADITI et VAISMAN expérimentèrent le *Rubiazol* sur l'animal. Son action antistreptococcique, égale à celle du *Prontosil*, le fit entrer dans la thérapeutique courante.

La *Septazine*, premier composé incolore et non azoïque, est moins active. Ce produit existe également en solution à 60 % : la *Soluseptazine*.

En 1935, J. et M^{me} TRÉFOUEL, NITTI et BOVET mirent en évidence le pouvoir antistreptococcique de dérivés assez différents du Prontosil au point de vue chimique et physique.

Ils émettent l'hypothèse que cette activité thérapeutique identique tenait à ce que ces corps subissent dans l'organisme une série de modifications dont le premier terme est la coupure de la liaison azoïque — $N = N$ —, avec formation d'aminophénylsulfamide, ou sulfamide, *noyau actif* de tous les corps étudiés.

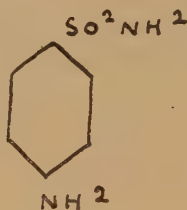
En effet la fonction azoïque — $N = N$ —, à laquelle les auteurs Allemands attribuaient les propriétés antibactériennes, n'est pas nécessaire; elle est fragile, facilement réductible, et se coupe avec fixation d'un atome d'H formant ainsi deux fonctions aminées : — NH_2 :



Les résultats expérimentaux des auteurs Français confirmèrent leur hypothèse. Ils démontrèrent que la sulfamide est plus active « in vivo » que le Prontosil dans les streptococcies de la souris; de plus cette molécule constitue le noyau actif de 46 substances dé-

rivant de la sulfamide et présentant une action plus ou moins importante sur l'infection expérimentale à streptocoques de la souris. COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA démontrèrent que, contrairement au Prontosil, la sulfamide était active « in vitro ».

La sulfamide, Prontylin ou 1162 F est un composé incolore dont la formule est la suivante :



Ce corps est peu soluble dans l'eau et le sérum : 0,8 % environ. Par contre, il est soluble dans certains solvants organiques et, en particulier, dans le di éthylèneglycol.

C'est un p-amino-phényl-sulfamide.

La *fonction amine* est en position para; en lui substituant d'autres fonctions on obtient de nouveaux corps : la Septazine, l'Uliron, etc. mais en aucun cas le blocage de la fonction aminée n'a augmenté l'activité thérapeutique du 1162 F, elle est au contraire diminuée en ce qui concerne la protection contre les streptococcies expérimentales, et les nouveaux dérivés obtenus ne possèdent pas la polyvalence d'action caractérisant ce corps.

La *fonction sulfamide* a une action prépondérante ; si on tente de la remplacer par un autre groupement on obtient des corps GÉNÉRALEMENT INACTIFS.

Cependant cette action n'est pas l'apanage exclusif de ce groupement, elle peut être étendue à d'autres fonctions contenant du soufre : les Sulfones, par exemple, comme l'ont montré J. et M^{me} TREFOUEL. On ne peut donc modifier la formule chimique de la sulfamide sans atteindre profondément ses propriétés thérapeutiques.

COLEBROOK et KENNY, en 1936, administrèrent la sulfamide par voie buccale et obtinrent d'excellents résultats. Sur 38 cas d'infection puerpérale grave il n'y eut que 3 décès,

L'usage de ce corps se généralisa dans les infections streptococciques, puis de nouvelles recherches furent effectuées pour connaître son action sur d'autres microbes.

En Europe, IMHAUSER le premier nota l'efficacité de la sulfamide dans les infections urinaires,

En Amérique, DEES et COLSON publièrent le résultat du traitement dans les gonococcies (1937).

En avril 1937, SCHWENTKER, PERRIN et GELMAN publièrent le premier article sur les succès obtenus dans les méningites à méningocoques par le traitement sulfamidé.

CHAPITRE III

Etude expérimentale de la sulfamide

En 1935, l'action antistreptococcique de la sulfamide était démontrée expérimentalement par J. et M^{me} TREFOUEL, NITTI et BOVET. Il fut rapidement prouvé que cette activité pouvait s'étendre à bien d'autres germes microbiens, en particulier au *méningocoque*.

En 1936, BUTTLE, GRAY et STÉPHENSON, en collaboration avec PROOM, recherchèrent le degré de protection obtenu avec la sulfamide dans les infections méningococciques expérimentales de la souris.

Ils inoculèrent dans le péritoine de souris un nombre variable de méningocoques en suspension dans de la mucine à 5 %, selon la méthode de MILLER, le rôle de la mucine étant de faciliter l'infection intra-péritonéale sans exalter la virulence du germe. La souche infectante était le méningocoque II (B).

Une partie des animaux ne reçut aucun traitement. L'autre partie reçut immédiatement après l'injection infectante 5 mgr. de sulfamide ; cette dose était répétée toutes les 8 heures pendant 3 jours.

Un premier lot de souris reçut une injection infectante de 10.000 méningocoques. Parmi les animaux non traités, 2 sur 10 survécurent. Parmi ceux qui étaient soumis au traitement, 8 sur 10 résistèrent à l'infection.

Un deuxième lot reçut une dose de 1 million de méningocoques ; aucun des animaux non traités ne survécut. Tous ceux qui furent traités restèrent en vie,

Un troisième lot fut infecté avec une dose de 100 millions de méningocoques ; les animaux non traités moururent. 5 sur 10 des animaux traités survécurent.

Ces expériences démontraient clairement l'efficacité de la sulfamide dans les infections expérimentales à méningocoques de la souris. Le degré de protection qu'elle donne est du même ordre que celui qu'elle confère dans les infections à streptocoques.

PROOM, en janvier 1937, reprit ces expériences et tenta de préciser le degré de protection et la meilleure façon d'instituer le traitement.

Il infecta les souris avec une souche très virulente, suivant la méthode de MILLER et CASTLES (1936) : il fit une dilution de mucine à 5 % et injecta les méningocoques en suspension dans l'cc de ce produit, par la voie intra-péritonéale. La sulfamide fut administrée « per os », et en injections sous-cutanées d'une solution à 2%.

Il constata que :

1° Les souris infectées et non traitées meurent en 2 ou 3 jours;

2° *Au point de vue protection*, la sulfamide protège les souris contre des injections infectantes allant de 1 à 100 millions de méningocoques, mais elle reste sans action contre une dose de mille millions;

3° *Au point de vue mode d'introduction* de la sulfamide, il y a peu de différence entre la protection obtenue en traitant les animaux par voie sous-cutanée ou par voie buccale.

4° La meilleure *dose protectrice* semble être : 10 mgr. en injection sous-cutanée ou 25 mgr. « per os », donnés immédiatement et répétés 5 et 24 heures après l'injection des méningocoques. De plus fortes doses intoxiquent la souris,

PROOM constata que les souris non traitées meurent rapidement de septicémie et les hémocultures sont toujours positives. Or, fait très important, il est souvent impossible de mettre en évidence les méningocoques dans le sang d'animaux traités par la sulfamide et qui cependant ne survivent pas en raison de la très forte dose infectante injectée (plus de 100 millions de bactéries). Ceci montre que le cours de l'infection a été modifié et la mort survient en l'absence de toute septicémie;

5° L'auteur rechercha ensuite le *temps optimum* d'administration de la sulfamide; en donnant ce produit à des moments variés après le début de l'infection, il constata que :

a) le degré de protection est bien moindre si l'on retarde de quelques heures l'administration du médicament.

- b) La protection est complète si le traitement est institué immédiatement après l'injection infectante (jusqu'à une limite de 100 millions de bactéries).

Si la sulfamide est donnée 2 heures après :

- a) Il n'y a pas de protection contre une dose infectante de 100 millions de méningocoques. L'hémoculture est positive avant le début du traitement.
- b) On obtient une bonne protection contre une dose infectante de 10.000 et 1 million de bactéries. Les hémocultures sont négatives avant l'administration de la drogue.

Si la sulfamide est donnée 5 heures après :

On obtient une protection bien moindre. L'hémoculture de la plupart des souris est positive, et dans ce cas peu d'animaux survivent malgré le traitement.

Si la sulfamide est donnée 18 heures après :

On n'observe aucune protection. A ce moment les souris sont profondément infectées, toutes les hémocultures sont positives.

6° Au point de vue de la *nature de la souche* : les expériences portèrent sur 6 souches différentes de méningocoques. La protection est sensiblement égale pour toutes ; elle est surtout marquée lorsque les souris sont infectées avec les souches I et II (A et B).

PROOM démontra également qu'il n'est pas nécessaire de continuer à administrer la sulfamide pendant plusieurs jours. Peut-être faut-il en chercher la raison dans ce fait que le méningocoque, à l'inverse du streptocoque, n'est pas capable de créer un foyer local d'infection et se trouve ainsi plus facile à détruire.

PROOM conclut que l'administration rapide « per os » de sulfamide empêche le développement de la septicémie et la mort de souris infectées expérimentalement avec du méningocoque. Il émet l'hypothèse que, chez l'homme, l'infection du naso-pharynx aux méninges se faisant très probablement par voie sanguine, la sulfamide peut avoir une grande action prophylactique dans les méningites épidémiques.

En France, LEVADITI et VAISMAN, en juin 1937, confirmèrent les expériences de PROOM.

Ils employèrent des souches de méningocoques A B et C.

Le pourcentage de guérison fut de 60 à 73 %.

Ces auteurs constatèrent que, chez les souris traitées et guéries, les méningocoques prélevés dans la sérosité péritonéale, très nombreux vers la sixième et la huitième heure, diminuent en nombre et finissent par disparaître 20 et 40 heures après l'inoculation. Cette destruction de germes exige pour s'effectuer un délai qui est toujours le même, quel que soit le temps écoulé entre l'injection infectante et l'administration du médicament (de 0 à 15 heures). Avant leur disparition, on constate un changement dans la morphologie des méningocoques.

ROSENTHAL, BAUER et BRANHAM s'attachèrent à l'étude comparative de la sulfamide et de ses composés dans les infections expérimentales à méningocoques : ils obtinrent des résultats moins favorables avec le Prontosil : le degré de protection est moindre.

LEVADITI, contrairement à ROSENTHAL, obtint une protection égale à celle de la sulfamide avec ce produit.

Ces expériences capitales démontraient l'action de la sulfamide sur le méningocoque. Elles servirent de base pour l'application de ce produit en thérapeutique humaine comme nous le montrerons plus loin.

Parallèlement à ces travaux, BRANHAM et ROSENTHAL, en 1937, recherchèrent le degré de protection obtenu avec le sérum antiméningococcique, la sulfamide, et l'association sérum + sulfamide. Ils comparèrent ensuite les résultats obtenus.

Les expériences furent faites avec 20 souches différentes de méningocoques A B et C, injectées dans le péritoine de la souris. Ces souches étaient un peu moins virulentes que celles de PROOM.

a) *Étude comparée de l'action de la sulfamide et du sérum;*

Une dose unique de ces deux produits était administrée 2 heures après l'injection infectante.

La sulfamide, en solution huileuse, fut injectée par voie sous-cutanée à la dose de 0 gr. 8 à 1 gr. par kgr.

Le sérum A était dilué au 1/5.

Le sérum B au 1/10.

Toutes les injections de sérum furent faites dans le péritoine à la dose de 0,5 cc.

Deux lots de souris furent infectés avec 10 souches différentes de méningocoques A B et C.

Résultats :

La sulfamide fut plus efficace sur 3 souches (B B C).

Le sérum le fut sur 4 souches (B A A A).

Il n'y eut pas de différence appréciable sur 3 souches (ABC).

D'après ces expériences on ne peut dire quel type de traitement donne les résultats les plus favorables.

Il n'y a pas de corrélation visible entre le type sérologique, ou la virulence du méningocoque, et le degré d'efficacité de la sulfamide ou du sérum.

b) Étude de l'association sérum + sulfamide dans les ménigococcémies.

En même temps que les expériences ci-dessus, un lot de souris infectées par les mêmes souches fut traité par l'association des deux médicaments.

Nous avons vu que pour 3 souches (A B C), ni la sulfamide, ni le sérum ne donnent un grand pourcentage de résultats favorables; la mortalité est environ de 60 à 70 % pour une souche B par exemple. Après traitement par le sérum + sulfamide, la mortalité n'est plus que de 20 %.

Les essais ne portèrent pas sur un très grand nombre d'animaux; tous les résultats ne furent pas aussi probants, mais, dans l'ensemble, la supériorité de cette association semble évidente.

BROWN, en Angleterre, reprit ces expériences et schématisa ainsi les résultats obtenus :

La sulfamide, à la dose de 8 mgr. « per os », protège contre 100.000 doses mortelles.

— à la dose de 4 mgr. « per os », contre 10.000 doses mortelles.

Le sérum à la dose de 0,1 cc. protège 3 souris sur 6 ayant reçu 100.000 doses mortelles.

L'association de $\left\{ \begin{array}{l} 8 \text{ mgr de sulfamide « per os »} \\ 0,1 \text{ cc de sérum} \end{array} \right.$

protège 50 % de souris infectées avec 10 millions de doses mortelles,

Séparément, avec la même dose de sulfamide ou de sérum, aucune souris ne survit.

De plus, le pourcentage d'hémocultures positives, 8 heures après

L'injection infectante, est plus faible chez les souris traitées par l'association sérum + sulfamide, que chez celles traitées séparément par chacun de ces médicaments.

Aussi ces auteurs concluent-ils à une supériorité de la combinaison des deux traitements et à leur synergie d'action dans les méningococcémies.

Après cette partie expérimentale, nous aborderons maintenant l'étude de l'absorption, de l'excrétion et de la répartition de la sulfamide dans l'organisme.

CHAPITRE IV

Absorption

MARSHALL, EMERSON et CUTTING, puis d'autres auteurs, ont étudié l'absorption et l'excrétion de la sulfamide chez l'animal et chez l'homme.

Pour cela, MARSHALL mit au point une méthode de dosage permettant de rechercher le taux de 1162 F dans le sang, l'urine et les autres milieux de l'organisme.

Il obtint la diazotation de la sulfamide par l'acide nitrique. Ce composé diazoté, par copulation avec le diméthyl α naphtylamine, donne une coloration rouge. La quantité de diazoaminé formée est déterminée par comparaison colorimétrique avec une solution de 1162 F de titre connu, également diazotée et copulée.

Cette réaction dépend de la présence du groupement amine qui se substitue dans le noyau benzénique ; elle est sensible pour n'importe quel corps provenant de la décomposition de la sulfamide dans l'organisme, à condition que le groupe amine soit intact.

WERNER propose une méthode aussi sensible, basée sur l'intensité de la coloration obtenue en ajoutant dans le liquide à examiner quelques gouttes de réactif d'EHRlich (p. diméthylaminobenzaldéhyde),

Absorption :

L'absorption de la sulfamide se fait au niveau du tractus gastro-intestinal ; elle est rapide et presque complète au bout de quatre heures. Pour établir ce fait, MARSHALL administra « per os » à des chiens de 10 kgr. une dose totale de 1 gramme de 1162 F ; quatre heures après, l'animal était sacrifié. La recherche de la sulfamide dans les voies digestives montrait que 92,9 à 99,4 % du produit avait disparu.

L'étude simultanée, chez l'homme et le chien, de la concentration sanguine après ingestion d'une dose unique de sulfamide, confirme ces données. Aussi faut-il répéter les doses toutes les quatre heures pour atteindre et maintenir dans le sang un taux relativement uniforme du produit.

Voici quelques résultats observés par MARSHALL :

La concentration sanguine d'un chien ayant ingéré 0 gr. 20 de sulfamide par kgr., atteint 10 mgr. pour 100 cc.

Des malades ayant reçu une dose totale de 2 à 5 grammes « per os », présentent dans le sang un taux de 10 à 15 mgr. pour 100 cc.

Il est très important de signaler qu'une demi-heure après ingestion, la sulfamide peut être mise en évidence dans le sang ; ceci explique la rapidité d'action de ce produit.

Après ingestion d'une dose unique, la concentration sanguine atteint son maximum au bout de quatre heures environ.

Au cours d'un traitement prolongé, 18 à 24 heures sont nécessaires pour obtenir une concentration efficace.

La courbe d'absorption de la sulfamide dans le sang varie avec chaque individu : deux sujets, recevant des doses semblables peuvent présenter des concentrations sanguines différentes. Il en est de même au cours du traitement.

Ces variations sont dues à une absorption plus ou moins rapide au niveau du tractus gastro-intestinal ; d'où la nécessité de faire de fréquentes prises de sang.

Les expériences faites sur des souris infectées avec du streptocoque b hémolytique, montrent que *l'effet maximum curatif* de la sulfamide est obtenu en maintenant une grande concentration de cette substance dans le sang et les tissus pendant plusieurs jours. Pour atteindre rapidement ce taux élevé, il faut donner une première dose massive de 0 gr. 15 ou 0 gr. 20 par kgr., puis 6 heures après, administrer la dose ordinaire qui devra être répétée toutes les quatre heures. Nous verrons plus loin qu'il en est de même en clinique humaine.

La concentration sanguine dépend donc de la dose ingérée, mais ceci n'est vrai que dans une certaine limite ; ce rapport n'existe pas pour les doses élevées. En effet, expérimentalement chez le chien, le taux sanguin après ingestion de 0 gr. 5 par kgr., est proportionnel à la dose absorbée ; puis, pour une dose variant entre 0 gr. 5 et 1 gramme, l'absorption est plus lente ; enfin, après inges-

ation de 2 grammes par kgr., la concentration sanguine n'est pas plus élevée qu'après ingestion de 1 gramme.

Chez l'enfant, une plus forte dose par kgr. de poids est nécessaire pour obtenir la même concentration que chez l'adulte. Cette variation est due à ce que le volume de liquide par kgr. est plus faible chez ce dernier ; cette différence est encore plus marquée lorsque la température est élevée.

La concentration sanguine ne dépend pas seulement :

- 1° De la dose ingérée par kgr. de poids ;
- 2° De la vitesse d'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal, mais également ;
- 3° Du pouvoir excréteur des reins pour le médicament ;
- 4° De la répartition de la sulfamide dans le corps.

Avant d'aborder l'étude de ces deux derniers facteurs, nous indiquerons la voie d'administration la plus favorable de ce produit.

L'étude comparée de l'absorption du 1162 F, après administration d'une même dose successivement par les voies buccale, sous-cutanée et intraveineuse, a montré que :

a) *En injection sous-cutanée*, la concentration sanguine est plus basse que lorsque ce produit est donné « per os » ; de plus, elle subit de grandes variations.

b) *Par voie intra-veineuse*, peu de temps après l'injection, une petite fraction de sulfamide seule reste dans le courant sanguin, une petite fraction également est excrétée dans les urines ; le reste du produit va se fixer dans les tissus.

c) *La voie buccale* est donc préférable car le taux sanguin que l'on désire obtenir l'est plus rapidement ; il est aussi plus élevé et la concentration du sang en sulfamide est plus stable.

II

Excrétion

Les recherches expérimentales montrent que la sulfamide est éliminée en totalité par les urines.

Chez le chien, elle est excrétée inchangée.

Chez le lapin et chez l'homme, elle est éliminée sous forme libre

et sous forme conjuguée : l'*acétylaminophénylsulfamide* ou acétylsulfamide, qui ne donne pas directement la réaction colorée de MARSHALL à cause du blocage du groupe aminé. Il faut, pour l'obtenir, hydrolyser par l'acide chlorhydrique dilué.

L'acétyl-sulfamide est moins soluble dans l'eau que la sulfamide, aussi est-elle moins bien absorbée au niveau de l'intestin.

Elle est excrétée plus rapidement.

Ce dérivé se trouve également dans le sang, où sa concentration est plus basse que celle de la sulfamide libre.

Les recherches expérimentales de LONG sur l'acétyl-sulfamide montrèrent que ce corps était inactif dans les infections à streptocoque β hémolytique de la souris.

GRAY et STEPHENSON indiquèrent cependant qu'il possédait une certaine activité, bien moindre pourtant que celle de la sulfamide.

FOURNEAU, NITTI et BOVET, par contre, le trouvent presque aussi actif que le 1162 F.

Le chien élimine 100 % de sulfamide libre ;

Le lapin excrète 5 % de sulfamide libre et 95 % d'acétylsulfamide ;

L'homme élimine 33 % de sulfamide libre et 77 % du dérivé acétylé. Pour WERNER, il en éliminerait 50 % de chaque.

Un malade recevant chaque jour 4 gr. 8 de sulfamide « per os » excrète dans ses urines, dès le second jour, 1 gramme de sulfamide libre et 1 gr. 20 du dérivé acétylé.

Il faut environ 2 à 3 jours pour que s'établisse un équilibre entre les doses ingérées et excrétées : pour cela, la sulfamide doit être donnée quotidiennement et par doses fractionnées. Le même laps de temps est nécessaire, après arrêt de la thérapeutique, pour que le produit soit entièrement éliminé.

Lorsque l'équilibre est réalisé dans l'organisme, l'excrétion du produit sous forme libre et conjuguée peut être évaluée à 100 % de la dose journalière ingérée. Il est possible que dans certaines conditions, une petite partie puisse être excrétée dans l'urine sous une autre forme, ou éliminée par un autre organe que le rein.

Il existe une certaine relation entre le taux de sulfamide sanguin et l'excrétion : ainsi, chez un malade, l'excrétion journalière de 0,07 à 0 gr. 12 par kgr. nécessite une concentration sanguine de 11 à 16 mgr. pour 100 cc.

Cependant STEWART n'est pas d'accord sur ce point avec MARSHALL et pour lui, il n'existe pas de corrélation visible entre l'excrétion de la sulfamide et la concentration sanguine.

La diurèse aqueuse augmente l'élimination du 1162 F sous ses deux formes libre et conjuguée ; en même temps elle abaisse la concentration sanguine.

Toutes ces expériences ont porté sur des animaux ou des malades dont la fonction rénale et le volume des urines étaient normaux. On pouvait penser que l'excrétion serait plus lente en cas d'insuffisance rénale, le volume des urines étant plus ou moins diminué ; de plus, de petites doses de sulfamide suffiraient alors à maintenir le taux sanguin élevé. En effet, MARSHALL, EMERSON et CUTTING ont montré expérimentalement que chez un malade dont le rein ne fonctionne pas normalement, l'absorption de 1 gr. 8 de sulfamide par voie buccale entraînait une concentration sanguine de 11 mgr. par 100 cc. ; cette concentration élevée résultait d'une excrétion minime de 0,016 mgr. par kilo. Chez l'homme dont la fonction rénale est normale, par contre, la même concentration ne peut être obtenue que par l'ingestion de 4 à 5 grammes de sulfamide.

Nous étudierons maintenant la diffusion et la répartition de ce produit dans l'organisme.

III

Diffusion et répartition dans l'organisme

La sulfamide est rapidement diffusée dans tout l'organisme par le courant sanguin.

MARSHALL, CUTTING, EMERSON et d'autres auteurs cherchèrent à préciser son taux de concentration dans les tissus et les humeurs ; en tout premier lieu dans :

a) *Le liquide céphalo-rachidien* .

Après la découverte expérimentale de l'action de la sulfamide dans les infections à méningocoques de la souris, de telles recherches présentaient un intérêt considérable.

Ces auteurs démontrèrent, qu'après administration par voie buc-

cale, la sulfamide passait dans le liquide céphalo-rachidien à un taux légèrement inférieur à celui qu'elle atteint dans le sang : ainsi, un sujet reçut « per os » 0 gr. 09 par kilo de 1162 F en une dose unique ; quatre heures après, le taux dans le liquide céphalo-rachidien était de 2 mgr. par 100 cc, le taux sanguin de 5 mgr. par 100 cc.

L'expérimentation montra que dans les premières heures, alors que la concentration s'élève, le taux de sulfamide sanguine est toujours plus élevé que celui du liquide céphalo-rachidien, 3 fois plus, environ ; 8 à 24 heures après, les concentrations tendent à s'égaliser, la dose donnée étant constante.

Les recherches portèrent ensuite sur des malades atteints de méningite cérébro-spinale. Les résultats furent sensiblement les mêmes, le taux de sulfamide rachidienne restant légèrement inférieur au taux sanguin : un malade ingérant 8 grammes de sulfamide présentait une concentration de 6 mgr. pour 100 cc dans son liquide céphalo-rachidien et 7 mgr. dans le sang.

Il existe donc peu de différence entre le passage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien des sujets sains d'une part, et des sujets dont les méninges sont infectées d'autre part. Dans ce dernier cas, il est peut-être plus rapide.

Il faut noter que la vitesse avec laquelle se réalise une concentration efficace est très variable chez les méningitiques recevant les mêmes doses de produits. Ces différences sont dues bien plus aux variations individuelles de rapidité dans l'absorption et l'excrétion de la sulfamide qu'à un défaut de perméabilité des méninges.

Les faits que nous venons d'énoncer sont admis par la majorité des auteurs. Cependant, JAUENEK et GUEFFROY, en Allemagne, contestèrent ces résultats ; ils trouvèrent que chez des malades atteints de méningite cérébro-spinale et traités par voie buccale, deux jours pouvaient s'écouler avant que l'on puisse déceler la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, et encore les concentrations obtenues étaient-elles très faibles. ELDAHL, se basant sur leur rapport, alla même jusqu'à dénier toute valeur au traitement « per os ». Mais MARSHALL fit remarquer que les auteurs allemands employaient du Prontosil et que le passage des azoïques colorés du sang dans le liquide céphalo-rachidien est en effet assez lent, tandis qu'il est au contraire rapide pour la sulfamide.

NETER, fit la contre épreuve des expériences décrites ci-dessus :

chez cinq sujets présentant un liquide céphalo-rachidien normal, il injecta 10 cc. de solution de sulfamide à 0.8 % .

4 heures après, le taux dans le liquide céphalo-rachidien était élevé : 10 à 16 mgr. pour 100 cc. ; le taux sanguin très bas : 1 mgr. ou moins.

18 heures après, la concentration était très basse dans les deux milieux et chez deux sujets il fut impossible de déceler la sulfamide

Ce produit est donc éliminé du liquide céphalo-rachidien en 18 à 24 heures ; de plus, la concentration sanguine reste toujours très basse.

De l'ensemble de ces recherches, il faut donc retenir que le 1162 F, administré « per os », passe dans le liquide céphalo-rachidien des sujets sains ou atteints de méningite ; sa concentration y est légèrement inférieure à celle du sang.

On rechercha ensuite la concentration du 1162 F dans les tissus et les humeurs de l'organisme.

Les expériences faites chez le chien, montrèrent que la sulfamide, 4 heures après ingestion, est à peu près également répartie dans toutes les organes : muscles, foie, peau, poumons, rate, cœur, à un taux atteignant environ 0,88 % ; les os et la graisse n'en retiennent que 0,57 % ; le tissu nerveux ne paraît pas fixer électivement de 1162 F : le cerveau contient toujours moins de sulfamide que le muscle.

On retrouve ce produit également dans le suc pancréatique, la bile, la salive, le mucus nasal, les épanchements pleuraux, les empyèmes, le liquide d'ascite, le lait.

Des recherches chez les lapines enceintes ont montré sa présence dans le sang fœtal et le liquide amniotique,

On l'a mis en évidence encore dans le placenta humain, après l'accouchement. Son taux dans les tissus est toujours inférieur à celui du sang ; une partie se retrouve sous forme d'acétyle-sulfamide.

CHAPITRE V

Toxicité expérimentale

La plupart des corps chimiques actifs en thérapeutique sont, du fait même de leur activité, doués d'un certain pouvoir toxique. Les dérivés soufrés ne font pas exception à cette règle.

On recherche, en premier lieu, la toxicité de la sulfamide pour les animaux de laboratoire.

Le produit étant administré par voie buccale en une seule dose, on constate qu'il faut :

- 7 gr. par kgr. pour tuer la souris.
- 4 gr. par kgr. pour le rat.
- 2 gr. par kgr. pour le cobaye et le lapin.
- 1 gr. 50 pour le chien.

Ce sont de très fortes doses si l'on tient compte de la taille des animaux.

On remarque que la sensibilité s'accroît au fur et à mesure que l'on monte dans l'échelle animale.

Le syndrome d'intoxication est caractéristique et identique chez tous les sujets; il apparaît entre un quart d'heure et deux heures après l'ingestion, marquant l'excitation du système nerveux central : ataxie locomotrice, mouvements athétosiques suivis de raideur, puis de crises convulsives. Petit à petit l'animal est plongé dans un état de torpeur aboutissant au coma et à la mort.

On chercha à voir s'il existait chez le chien une relation entre le pouvoir toxique et le taux de la sulfamide dans le sang et ceci indépendamment de la dose ingérée :

a) Aucun symptôme ne peut être observé lorsque la concentration sanguine est inférieure à 30 mgr. pour 100 cc.;

b) De légers signes d'intoxication apparaissent à partir de 40 mgr.;

c) Des symptômes sévères à partir de 60 à 80 mgr.;

d) Coma, rigidité et mort à partir de 100 mgr.;

Le taux maximum observé fut de 133 et 181 mgr. pour 100 cc.

TOXICITÉ CHRONIQUE. — Elle ne semble pas exister pour le chien.

Un animal pesant 11 kgr, reçut pendant 128 jours 0 gr. 2 par kgr. de sulfamide : la concentration sanguine varia entre 3 mgr. 6 et 5 mgr. pour 100 cc. On n'observa aucun signe d'intoxication. A l'autopsie, on ne constata aucune lésion.

EFFET SUR LA CROISSANCE DES RATS, — A la dose de 0 gr. 75 par kilog., la sulfamide ralentit légèrement la croissance d'un lot de rats.

ACIDOSE. — Les chiens qui reçoivent la sulfamide à fortes doses : 1 à 2 gr. par kgr., présentent parfois de l'hyperpnée qui semble due à l'abaissement de la réserve alcaline. En effet, à l'examen du sang, on observe :

L'abaissement du CO_2 plasmatique ;

L'abaissement du PH ;

Parallèlement on constate une élévation du PH urinaire.

ACTION SUR LA FORMULE SANGUINE. — On ne note pas d'altérations sensibles de la formule sanguine chez le chien et le lapin.

Chez l'homme, on ne trouve pas de modification du taux des hématies.

Mais sur 6 malades ayant une formule sanguine normale, BIGLER, CLIFTON et WERNER observèrent, chez deux d'entre eux une leucopénie modérée et passagère, sans agranulocytose ni granulopénie.

Le taux des leucocytes et des polynucléaires ne subit aucun accroissement.

Ces faits furent confirmés par de nombreux auteurs.

CAMPBELL signala, dans quelques cas, une légère augmentation du taux des réticulocytes.

BRITTON et HOWKINS, sur 50 malades soumis au traitement ambulatoire, observèrent dans 46 % des cas une leucopénie polymorphe passagère et dans 44 % des cas une monocytose.

EFFET SUR LA FONCTION RÉNALE. — La sulfamide s'éliminant par les reins, on peut se demander si elle n'y détermine pas de lésions.

Des chiens ayant reçu de multiples doses de 1 gr. par kilog. ou 0 gr. 1 par kilog. pendant plusieurs mois présentaient à l'autopsie des reins normaux.

Les chiens et les souris morts après ingestion d'une dose massive de 1162 F ne présentent pas d'altérations rénales.

Chez l'homme : WHITBY a signalé une irritation du tractus urinaire. RIMINGTON, HEMMINGS et d'autres auteurs ont observé une porphyrinurie anormalement élevée chez les malades traités par la sulfamide.

Il ressort de ces constatations que la toxicité de la sulfamide, bien que faible, n'est pas négligeable.

Ce produit semble plus toxique pour l'homme comme nous le verrons plus loin au chapitre consacré aux accidents dus à la thérapeutique sulfamidée

CHAPITRE VI

Le traitement des méningites cérébro-spinales

Le traitement des méningites cérébro-spinales par la sulfamide est basé sur les recherches expérimentales que nous avons exposées dans les chapitres précédents.

Rappelons que BUTTLE, le premier, montra que le 1162 F protégeait et guérissait les souris infectées par le méningocoque.

MARSHALL mit en évidence la présence de ce médicament dans le liquide céphalo-rachidien après ingestion.

SCHWENTKER, PERRIN et GELMAN appliquèrent ces données à la clinique et publièrent en avril 1937, les observations de 11 malades atteints de méningites méningococciques et traités par la sulfamide : un seul décès fut enregistré. Le produit était administré par voies sous-cutanée et intra-rachidienne.

L'usage de la sulfamide se généralisa par la suite et tant en Amérique qu'en Angleterre et en France, de nombreux cas de guérison furent publiés. Les observations portent sur des malades de tous âges — 4 mois à 60 ans — le méningocoque en cause est indifféremment de type A ou B.

Grâce à l'expérimentation clinique, la thérapeutique se précisa petit à petit.

Nous étudierons successivement : les voies d'introduction, les doses, les concentrations efficaces du produit dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, et la conduite à tenir pendant le traitement. Ce dernier doit être précoce et institué dès que la ponction lombaire a confirmé le diagnostic.

I. — VOIE D'INTRODUCTION

a) *La voie buccale* est préférable à toutes les autres. Nous avons vu que la sulfamide est rapidement absorbée par les voies digestives,

le taux sanguin obtenu est plus élevé, plus constant, plus durable que par les voies sous-cutanée ou intra-veineuse. Le passage dans le liquide céphalo-rachidien est immédiat et au bout de 24 heures, le taux rachidien n'est que légèrement inférieur au taux sanguin.

MURAZ, CHIRLE et QUEGUINER traitèrent exclusivement par voie buccale 271 malades atteints de méningite cérébro-spinale : la mortalité n'excéda pas 10,7 %.

b) *La voie sous-cutanée* a été employée surtout par les Anglais et les Américains ; les premiers cas de guérison publiés par SCHWENTKER, PERRIN et GELMAN furent obtenus par l'association d'injections sous-cutanées et intra-rachidiennes.

Nous avons vu expérimentalement que, par cette voie, le taux de sulfamide sanguine et rachidienne subit de grandes variations et reste bas, aussi trouvons nous préférable de n'y avoir recours que lorsque l'ingestion du 1162 F est impossible : en cas de vomissements répétés ou de malades comateux. Mais dès que le sujet sera capable de prendre la médication « per os » on suspendra les injections.

c) *La voie intra-rachidienne* a été employée dans la plupart des cas publiés ; actuellement cette voie est discutée et certains auteurs, parmi lesquels LONG, BLISS et FEINSTONE, estiment que le passage de la sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, après ingestion, est suffisamment rapide pour que le traitement ne nécessite pas l'introduction du médicament par voie rachidienne. Cependant, il est classique d'insister sur le rôle important du drainage des méninges dans les méningites cérébro-spinales et avant l'apparition du traitement sulfamidé, certains auteurs instituèrent cette seule méthode comme thérapeutique de l'infection. Or, BRYANT et FAIRMAN, chez 189 malades atteints de méningite cérébro-spinale ont observé ce fait très important : les sujets ayant reçu une première dose de sulfamide ou de 693, sans qu'il fut pratiqué de ponction lombaire, étaient moins rapidement améliorés que ceux chez qui l'on avait pu en pratiquer une, que celle-ci fut suivie ou non d'injection rachidienne. Mais ces auteurs constatèrent également que la répétition des ponctions n'entraîne pas une guérison plus rapide.

L'utilité de la ponction lombaire semble donc indiscutable après les observations que nous venons de signaler. Aussi conseillons-nous, à titre de drainage et pour atteindre dans les premières heures une concentration efficace du médicament, d'évacuer au cours de la première ponction lombaire, la plus grande quantité possible de liquide céphalo-rachidien et de faire une injection de sulfa-

mide. Cette injection pourra être répétée si l'on pratique une ponction de contrôle, mais nous insistons sur ce fait qu'il est bon de réduire le nombre des ponctions lombaires, leur répétition ne modifiant en rien l'évolution de la maladie.

d) *La voie intra-veineuse.* A notre connaissance, aucun auteur n'a introduit la sulfamide par cette voie.

BARLOW a employé une fois le Prontosil intra-veineux ; HANNAH et HOBSON, la Soluseptazine.

Nous avons vu qu'expérimentalement cette voie ne présente aucun avantage.

e) *Sous forme de suppositoires* le produit est très irrégulièrement absorbé par l'intestin et la voie rectale demeure un mode d'introduction adjuvant.

II. — DOSES

a) *Par voie buccale*, il est nécessaire, pour atteindre rapidement une concentration efficace, de donner une dose massive de sulfamide. On maintiendra et on accroîtra ce taux par des prises répétées toutes les 4 heures, nuit et jour.

Voici un tableau schématisant, chez l'adulte, les doses initiales et journalières qu'il convient d'administrer d'après le poids du sujet :

Poids	Dose initiale	Dose journalière	Dose toutes les 4 heures	CO ₃ NA ₂ (dose journalière)
75 kilos	3 gr.	5 gr. 40	0 gr. 90	3 gr. 60
45 kilos	2 gr. 50	5 gr. 40	0 gr. 90	3 gr.
35 kilos	2 gr. 50	5 gr. 40	0 gr. 90	3 gr.

Après une première dose massive, on n'a pas intérêt à dépasser une dose totale de 7 grammes par jour.

Chez l'enfant, la quantité de sulfamide nécessaire par kgr. de poids pour obtenir un taux sanguin efficace est plus grande que chez l'adulte. La dose journalière sera de 0 gr. 15 par kgr.

Cela représente environ 1 gramme à 1 gr. 50 chez le nourrisson ; 2 grammes à 3 gr. 50 jusqu'à 8-10 ans. On descendra ensuite à la dose de 0 gr. 10 par kgr.

Poids	Dose initiale	Dose toutes les 4 heures	(dose journalière)	CO ₃ NA ₂
15 kilos	1 gr.	0 gr. 37	2 gr. 25	2 gr.
11 kilos	1 gr.	0 gr. 30	1 gr. 80	1 gr.
9 kilos	0 gr. 50	0 gr. 22	1 gr. 35	1 gr.

Cette dose d'entretien sera continuée jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique marquée ; à ce moment, on diminuera la dose à raison de 0 gr. 50 tous les deux jours, jusqu'à un chiffre minimum de 0 gr. 50 à 1 gramme suivant l'âge. Cette manière de procéder permet d'éviter les rechutes de l'infection.

b) *Par voie sous-cutanée.* La solution habituellement employée est à 0,8 % ; la dose quotidienne est la même que la dose « per os ». L'injection hypodermique initiale doit contenir la moitié de la dose calculée pour le premier jour. Les injections seront renouvelées toutes les 8 heures, chaque injection contenant un tiers de la dose de sulfamide calculée pour le premier jour.

c) *Par voie intra-rachidienne.* Le taux de la solution est de 0,8 % ; on injectera 5-10-15 cc, après avoir soustrait une quantité de liquide céphalo-rachidien supérieure d'au moins 5 cc.

BRYANT et FAIRMAN observèrent chez quelques malades traités « per os » qui avaient refusé la ponction lombaire le premier jour, puis l'avaient acceptée le lendemain, que le liquide céphalo-rachidien avait une couleur jaune rouge qu'ils attribuèrent à l'altération de la sulfamide. Nous-même avons observé un cas semblable chez un nourrisson : le liquide céphalo-rachidien était jaune citrin et présentait des reflets moirés ; le taux de sulfamide était particulièrement élevé : 43 mgr. pour 100 cc. ; celui de l'albumine était de 0 gr. 40.

Une deuxième ponction lombaire, pratiquée 4 jours après, ramena un liquide clair.

III. — CONCENTRATION EFFICACE

a) *La concentration sanguine* efficace est de 8 à 10 mgrs pour 100 cc au début de l'infection ; on peut la maintenir entre 6 et 8 mgrs par la suite.

Si le taux sanguin atteint ou dépasse 16 à 18 mgrs, il faut immédiatement diminuer les doses.

Cette concentration sera recherchée fréquemment, tous les jours au début, pour vérifier l'efficacité des doses administrées.

b) *La concentration dans le liquide céphalo-rachidien.* — Pour que la sulfamide agisse, il faut que son taux soit supérieur à 4 mgrs pour 100 cc. Cependant cette concentration n'est pas toujours en relation avec la marche de la maladie ni avec la vitesse de stérilisation du liquide céphalo-rachidien : ainsi CRAWFORD et FLEMING signa-

lent que, chez un malade, un taux de 17 mgrs 8 ne rendit pas le liquide céphalo-rachidien stérile, alors que chez un autre il suffit de 1 mgr. 39 pour en obtenir la stérilisation.

IV. — CONDUITE A TENIR PENDANT LE TRAITEMENT

— On combattra l'acidose que la sulfamide peut entraîner par le bicarbonate de soude à la dose de 1 à 4 gr. par jour suivant l'âge.

— Nous conseillons de faire de fréquentes numérations sanguines au cours du traitement pour dépister certaines complications : l'anémie et l'agranulocytose.

— En cas de cyanose persistante, on pratiquera un examen spectroscopique du sang pour rechercher une sulphémoglobinémie possible.

— La diurèse aqueuse augmentant l'élimination de la sulfamide et abaissant sa concentration sanguine, on réduira la quantité de liquides absorbés par le malade à 1 litre, 1 litre 50 par jour.

— Au cours du traitement sulfamidé ou interdira formellement :

Les purgatifs salins : sulfate de soude, sulfate de magnésie.

Les sels d'or.

Les traitements arsenicaux.

Ainsi conduit, le traitement est, en règle, très bien supporté. Nous verrons plus loin cependant que certains accidents imputables à la sulfamide peuvent entraîner l'arrêt immédiat de cette thérapeutique.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT

L'étude des observations publiées montre que :

1° *En cas de guérison, le liquide céphalo-rachidien* devient le plus souvent clair et stérile en 24 à 48 heures ; les cultures ne poussent plus. Une observation signale cependant qu'un délai de 5 jours fut nécessaire pour obtenir ce résultat, mais c'est là un cas exceptionnel. M. MARQUÉZY et nous-même avons observé, 8 jours après le début du traitement, la présence de méningocoques à l'examen direct ; mais les malades étaient apyrétiques, les signes méningés avaient disparu et les cultures restaient stériles.

La lymphocytose rachidienne disparaît rapidement et progressivement en 4 à 5 jours ; ou bien elle se maintient élevée pendant 8 à 10 jours et tombe brusquement.

Le sucre réapparaît dès le 3^e ou le 4^e jour.

L'albumine a pu atteindre 1 gr. 74 (observation de GERMAIN et GAUTRON), elle retombe progressivement à la normale en 10 à 15 jours.

2° *L'amélioration clinique*, fait capital, est très rapide dans la majorité des cas. Les signes méningés disparaissent en 24 à 48 heures ; seule, la raideur de la nuque peut persister quelques jours. L'amélioration est souvent foudroyante : BANKS cite le cas d'un malade entré à l'hôpital dans le coma, aveugle, présentant une hémiplegie : en 48 heures, le sujet fut littéralement ressuscité.

BRYANT et FAIRMAN, au SOUDAN, observèrent plusieurs cas de nourrissons présentant une forme grave qui, 3 heures après ingestion de la première dose de sulfamide, recommençaient à têter.

Nous insistons donc sur la rapidité exceptionnelle des résultats obtenus par cette thérapeutique.

3° *Les méningites cloisonnées* n'ont jamais été signalées.

4° *La rechute* avec reprise des signes méningés et liquide céphalo-rachidien purulent est signalée dans plusieurs observations.

WILLIEN en rapporte un cas survenu le 18^e jour. Le traitement avait probablement été insuffisant, l'apparition de rash cutanés l'ayant fait interrompre. Le malade guérit après un second traitement sulfamidé.

FLEMING observa un cas où les rechutes successives durèrent 2 mois environ ; tous les 3 ou 4 jours les méningocoques réapparaissaient dans le liquide céphalo-rachidien. Le malade était traité par le Prontosil et reçut une dose totale de 71 grs par voies buccale et intra-musculaire. L'apparition de cyanose et de vomissements ayant fait interrompre ce traitement, FLEMING prescrivit de la sulfamide « per os ». Le liquide céphalo-rachidien redevint stérile et le resta.

ELDAHL note une rechute mortelle survenue au bout de 14 jours ; un second traitement sulfamidé rendit le liquide céphalo-rachidien à nouveau stérile, mais le malade finit par succomber.

Il semble qu'il faille incriminer, dans ces rechutes, la dose insuffisante de sulfamide administrée ou l'arrêt trop précoce de la thérapeutique.

5° *Les complications et séquelles.* — La sulfamide ne paraît pas avoir sur les complications une action plus favorable que le sérum. Certaines régressent spontanément au cours du traitement, d'autres persistent à titre de séquelles.

Les observations signalent 3 cas de surdité, 1 cas de cécité, 1 cas d'endophtalmie, des arthrites, plusieurs cas d'hydrocéphalie.

6° *Les échecs.* — Dans les cas mortels, qui varient suivant les auteurs entre 0 et 25 %, mis à part les cas désespérés où la thérapeutique était instituée trop tard, nous relevons :

De nombreux cas d'hydrocéphalie.

Deux rechutes sur lesquelles la sulfamide n'eut aucune action. Dans le premier cas, l'auteur incrimine l'insuffisance de la dose administrée, dans l'autre, l'arrêt trop précoce de la thérapeutique.

Un œdème du cerveau.

Deux septicémies à méningocoques associées à la méningite.

Une thrombose de sinus longitudinal.

Des infections intercurrentes (pneumonie...).

Il est important de signaler que dans tous ces cas *sans exception*, le liquide céphalo-rachidien était redevenu stérile, les cultures ne poussaient pas.

AVANTAGES DE LA THÉRAPEUTIQUE SULFAMIDÉE

Nous signalerons d'abord que les inconvénients inhérents au traitement sérique sont entièrement évités, à savoir :

L'identification du type de méningocoque en cause, dans le but d'instituer une sérothérapie spécifique.

Les multiples ponctions lombaires (2 par jour) qui fatiguent le malade et sont souvent rendues difficiles par la rigidité du sujet.

La céphalée et les vomissements consécutifs à la ponction lombaire.

Les ponctions étagées après cloisonnement méningé et les ponctions occipitales ou intra-ventriculaires, qui ne sont jamais nécessaires.

Les méningites sériques.

Les accidents immédiats de la sérothérapie intra-rachidienne : éruptions, mydriase, poulx filant, collapsus.

Les complications sériques secondaires (arthrites...).

La thérapeutique sulfamidée est extrêmement simple puisque

pratiquement, elle se réduit à l'absorption « per os » d'un médicament et à une injection intra-rachidienne. Nous insistons sur la facilité de son exécution et sur le fait capital que son action est égale *quelle que soit la variété de méningocoque en cause*.

Enfin, grâce à la sulfamide, la *transformation du pronostic* de la méningite cérébro-spinale est certaine et considérable.

On connaît la gravité de cette affection, en particulier chez le *nourrisson*. La mortalité, malgré le sérum, ne descendait guère au-dessous de 46 % (DEBRÉ) et atteignait en règle 70 à 80 %.

Or, nous relevons parmi les observations françaises concernant les nourrissons traités par la sulfamide :

Deux cas de guérison chez des enfants de 13 et 9 mois (WEILL-HALLÉ).

Un cas chez un nourrisson de 17 mois (LEREBoullet).

Quatre enfants de 10 mois (TIXIER).

Un nourrisson de 16 mois (M^{me} ZAGDOUN et M^{lle} OEMICHEN). Tous ces cas guérirent sans séquelles.

A l'étranger, ELDAH ne déplore que 3 décès sur 7 enfants au-dessous de 4 ans.

CRAWFORD et FLEMING enregistrent 1 décès sur 4 nourrissons de moins d'un an.

ELDAHL estime que la mortalité n'est plus actuellement, grâce à la chimiothérapie, que de 25 % chez les nourrissons.

Chez l'adulte également, on enregistra de beaux résultats.

Nous ne citerons ici que les observations de MURAZ, CHIRLE et QUÉGUINER dans le Niger français : sur 271 malades traités par voie buccale, la mortalité ne dépassa pas 10,7 %.

Enfin, sur les 493 cas publiés jusqu'à présent, la mortalité globale est de 11,11 %.

Il nous reste à signaler le *traitement conjugué par la sulfamide et le sérum*.

La sulfamide est donnée « per os » aux doses indiquées ci-dessus.

Le sérum est injecté dans le rachis, à faible dose (5 à 10 cc), afin de réduire les accidents sériques. 2 à 3 injections sont nécessaires.

Cette association est rigoureusement proscrite par TIXIER qui invoque le peu de valeur thérapeutique du sérum B et les inconvénients de la réaction sérique. De plus, pour cet auteur, « la sérothérapie longtemps poursuivie rendrait la méningocoque résistant non seulement à l'égard du sérum, mais encore vis-à-vis de la sulfamide ». Cette assertion ne s'appuie sur aucune donnée d'ordre expé-

mental, et l'on peut lui opposer les recherches de BRANHAM et ROSENTHAL d'une part, de BROWN d'autre part, que nous avons rappelées dans un précédent chapitre. Ces auteurs concluent à une supériorité de la combinaison des deux traitements et à leur synergie d'action dans les méningococcémies expérimentales de la souris.

Enfin, de nombreux auteurs ont signalé, tant chez l'adulte que chez le nourrisson, des cas de guérison par le traitement combiné.

Cependant, cette association ne semblant pas donner, en clinique humaine, de meilleurs résultats que le traitement sulfamidé seul, nous préférons ce dernier mode de traitement en raison de la facilité et de la simplicité de son application.

Nous envisagerons maintenant les accidents dus à la thérapeutique sulfamidée.

CHAPITRE VII

Incidents et accidents de la thérapeutique sulfamidée

L'étude expérimentale a établi la faible toxicité de la sulfamide chez l'animal. Elle semble être plus élevée chez l'homme.

Les dérivés soufrés doivent être maniés avec prudence et prescrits après un examen attentif du sujet.

Etant donné le grand emploi que l'on fait actuellement de la sulfamide, les accidents signalés sont nombreux et variés. Certains sont fréquents, d'autres très rares.

La plupart d'entre eux commande l'arrêt immédiat de la thérapeutique.

Ces accidents ont été particulièrement étudiés et mis au point par MARTIN et DELAUNAY.

Nous examinerons :

Les causes favorisantes.

Les accidents dits « précoces », dus à l'intolérance.

Les accidents d'ordre toxique, généralement plus tardifs.

1° LES CAUSES FAVORISANTES

a) Nous passerons rapidement sur les accidents qui se voient plus fréquemment au cours de traitements ambulatoires ; ceci sort du cadre de notre sujet.

b) La question *dose* intervient : le plus souvent, incidents et accidents apparaissent lorsque l'ingestion de sulfamide dépasse 4 grammes par jour. Cependant des doses minimales, parfois uniques, suffisent à les provoquer.

c) Chez les sujets, atteints d'insuffisance hépatique ou rénale,

chez les anémiques, il faut être excessivement prudent dans la conduite du traitement sulfamidé ;

d) Il en est de même pour les malades *sensibilisés* : asthmatiques, urticariens, eczémateux, dysglandulaires.

e) Certaines associations médicamenteuses doivent être proscrites :

Les sulfates, générateurs de sulphémoglobinémie.

On interdira donc les purgatifs salins : sulfate de soude, sulfate de magnésie, ainsi que les aliments contenant du soufre comme les œufs.

Les sels d'or et *l'arsenic* qui semblent favoriser l'agranulocytose.

L'alcool qui accentue les manifestations toxiques cérébrales.

f) Pour COLEBROOK, il y aurait une différence raciale de susceptibilité au médicament.

g) Mais, dans la plupart des cas, il est impossible de mettre en évidence une cause ayant contribué à l'apparition des accidents. On invoque alors les phénomènes d'idiosyncrasie.

2° LES ACCIDENTS DITS « PRÉCOCES » DUS A L'INTOLÉRANCE

Ils sont nombreux et de gravité variable. On les voit apparaître de 3 à 12 jours, parfois quelques heures seulement après le début du traitement.

a) *Incidents immédiats*. — Ils sont très fréquents et se voient dans les 2/3 des cas environ. Ce sont :

Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, céphalée, vertiges, étourdissements, somnolence.

Quelques auteurs ont rapporté des cas d'accidents du type anaphylactique, caractérisés par les symptômes suivants : fièvre, hypotension, prurit, dyspnée, urticaire. Rarement, ces signes sont assez importants pour commander l'interruption du traitement ;

b) *Incidents précoces*, survenant les premiers jours.

Le plus fréquent de tous est la *cyanose*, caractérisée par la coloration bleue ou violacée des téguments et des muqueuses. Elle est presque constante au cours d'un traitement un peu prolongé. LONG et BLISS l'ont observée dans 90 % des cas.

Elle est surtout nette lorsque les doses de sulfamide prescrites sont importantes.

Sa pathogénie est mal connue :

Pour nombre d'auteurs, elle serait due à l'existence de méthémoglobinémie ou de sulphémoglobinémie. Cependant MARSHALL et WALZL ne purent déceler qu'une seule fois la méthémoglobine chez 7 malades atteints de cyanose. D'autres auteurs montrèrent que son apparition et son taux sanguin varient largement et d'une façon inexplicable. De plus, il n'y a pas de relation constante entre la concentration sanguine de la sulfamide et le taux de la méthémoglobine dans le sang. Nous pouvons donc admettre que la cyanose relève de pathogénies différentes, les unes connues : la méthémoglobinémie et la sulphémoglobinémie, l'autre ou les autres mal connues.

Certains auteurs ont invoqué l'absorption par les hématies d'un dérivé coloré de la sulfamide, mais sans pouvoir définir lequel.

Pour d'autres, la cyanose serait due à la diminution du pouvoir de fixation de l'oxygène par le sang artériel. Mais KING et LESLIE montrèrent que la concentration de l'oxygène dans le sang ne tombe jamais à un niveau pouvant être considéré comme responsable de la cyanose : le taux de saturation est toujours entre 89 et 94 %.

Enfin, l'administration d'oxygène n'influence pas la cyanose. Cet accident est si fréquent qu'il est considéré actuellement comme quasi normal et négligeable. Il commande cependant la recherche d'une méthémoglobinémie ou d'une sulphémoglobinémie associées. En leur absence, la cyanose ne doit pas constituer une contre-indication à la poursuite du traitement.

c) *Les éruptions cutanées* se rencontrent, pour nombre d'auteurs, dans 6 % des cas. Elles surviennent entre le 8^e et le 17^e jours du traitement. Ce sont :

1° *Soit des accidents de photosensibilisation* survenant après exposition prolongée au soleil. Ceci sort du cadre de notre sujet ;

2° *Soit des érythèmes*. Ils sont très rares. Ce sont des érythèmes rubéoliformes, morbiliformes ou scarlatiniformes, d'apparition brutale, accompagnés de température à 40°, de frissons et de malaise général. Cette réaction dure 24 à 48 heures. Ces manifestations sont, pour les uns, sans gravité et permettent de poursuivre le traitement. Pour d'autres, elles commandent une grande prudence car elles précèdent souvent un accident très grave : l'agranulocytose ; aussi pratiquera-t-on des examens de sang chez ces malades.

d) *Les réactions thermiques*, marquées par une ascension brusque de la température à 39 ou 40, se voient pour LONG et BLISS chez

environ 6 % des malades. Elles apparaissent en général vers le 7^e ou le 10^e jour d'un traitement prolongé ; cependant, une dose minime peut, à elle seule, les déclancher.

Lorsqu'elles surviennent après un ou deux jours d'apyrexie, elles sont assez faciles à différencier d'une fièvre due à l'infection. Leur diagnostic peut cependant être délicat et cette manifestation peut faire croire à une rechute. En effet, certains auteurs signalent dans les observations de méningites cérébro-spinales traitées par la sulfamide, une élévation de la température survenant sans cause apparente, car le liquide céphalo-rachidien est clair et les signes méningés font défaut.

Pour HOGEMAN et BLAKE, ce serait une réaction analogue à la maladie sérieuse.

En réalité on observe, en plus de l'ascension thermique, une réaction cutanée sous forme d'érythème ; ou bien les examens de laboratoire révèlent de l'acidose, ou une anémie hémolytique aigüe.

Les angines agranulocytaires peuvent être également précédées d'une réaction thermique.

En raison de la gravité de ces manifestations, toute élévation de température non expliquée doit entraîner l'arrêt du traitement. Peut-on le reprendre lorsque le malade est devenu apyrétique et que les examens de laboratoire ne révèlent rien d'anormal ?

Il est impossible de prévoir quelles seront les réactions du sujet ; aussi faut-il tâter sa susceptibilité au moyen de petites doses (0 gr. 3 par kg. par exemple). Si la température remonte au bout de 12 heures, l'arrêt définitif du traitement s'impose.

e) *Les ictères* s'observent dans 0.6 % des cas (LONG et BLISS). Ils sont marqués par l'apparition d'un ictère franc, ne s'accompagnant pas d'anémie et guérissant rapidement par l'arrêt du traitement ; ou bien on observe simplement la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines.

f) *Symtômes rénaux*. — Nous avons vu qu'expérimentalement la sulfamide n'irrite pas le rein.

Cependant, le rein altéré excrète ce produit moins vite que le rein normal. Le 1162 F tend alors à s'accumuler dans le sang. Pour éviter cet inconvénient, il faut surveiller avec soin l'élimination du médicament et arrêter le traitement dès que le taux de la sulfamide dans le sang atteint 15 mgrs pour 100 cc.

g) *Acidose*. — En clinique, on l'observe dans 5 % des cas.

Elle est marquée par de l'hyperpnée et par l'abaissement de la réserve alcaline qui compense l'alcalose gazeuse produite par le premier facteur. L'équilibre s'établit vite ; la réserve alcaline et le taux de $C\ O_2$ plasmatique restent abaissés.

Les urines sont alcalines.

L'acidose semble due à une perte de sodium et de potassium (NA et K) dans les urines.

Pour prévenir son apparition, il suffit de faire prendre du bicarbonate de soude aux malades traités par la sulfamide. Nous avons vu au chapitre « traitement » les doses qu'il convient d'administrer.

3° LES ACCIDENTS D'ORDRE TOXIQUE

Ils sont généralement tardifs, survenant après un traitement prolongé. Ils se distinguent des accidents que nous venons de décrire par leur gravité ; l'issue fatale n'est pas rare.

Nous étudierons successivement la sulphémoglobinémie, la méthémoglobinémie, les anémies, l'agranulocytose, les complications nerveuses, hépatiques et rénales, enfin les toxicodermies.

a) *La sulphémoglobinémie* est révélée par l'apparition de la cyanose.

Mais celle-ci n'est pas d'apparition constante et nous avons vu plus haut que toute cyanose n'est pas d'origine sulphémoglobinique. Ces deux phénomènes peuvent d'ailleurs s'associer.

La cyanose ne devient évidente que lorsque 30 % d'hémoglobine ont été transformés en sulphémoglobine. A ce point de vue, l'examen spectroscopique du sang est environ 7 fois plus sensible que l'examen clinique.

La fréquence de la sulphémoglobinémie est relative, une douzaine de cas ont été publiés.

Pour DISCOMBE, sa *pathogénie* est la suivante : la sulphémoglobine résulte de la combinaison de l'hémoglobine avec l'hydrogène sulfuré (H_2S) provenant du tractus intestinal. La sulfamide sanguine catalyse cette réaction. L'absorption normale du produit de digestion des protéines dans l'intestin grêle est diminuée par les purgatifs salins ; ils sont responsables d'une augmentation de putréfaction dans le colon et de ce fait, d'une plus grande production de H_2S .

Donc, pour prévenir la sulphémoglobinémie :

1° On interdira les purgatifs salins : sulfate de magnésie, sulfate de soude.

La phénacétine.

Le régime alimentaire comprendra le moins de soufre possible (œufs) ;

2° En cas de cyanose, on examinera toujours le sang au spectroscope.

Traitement : On combattra cet accident par l'oxygène et les transfusions sanguines.

Le *pronostic* de la sulphémoglobinémie est sérieux, surtout chez les malades anémiques ; aussi, son apparition doit-elle faire interrompre immédiatement le traitement sulfamidé.

La cyanose disparaît 24 à 48 heures après l'arrêt du médicament.

b) La *methémoglobinémie* est également décelée par la cyanose. C'est une complication rare : 7 cas en ont été publiés jusqu'à présent.

Pathogénie : Pour PATON, EATON et GLEY, cet accident serait dû à un phénomène d'idiosyncrasie.

Traitement : on a préconisé l'oxygène.

WINDEL recommande l'emploi du bleu de méthylène intra-veineux à la dose de 1 à 2 mgr. par kgr. ; on continuera ensuite à administrer ce produit par voie buccale.

Le *pronostic* est favorable, la methémoglobinémie disparaît 24 heures après l'interruption de la sulfamide.

c) *L'anémie hémolytique légère*. — Pour LONG et BLISS, cet accident est très fréquent et se voit couramment pendant le traitement sulfamidé surtout si sa durée dépasse 10 jours.

Cette anémie est lente, progressive :

Le nombre des globules rouges descend à 3.500.000 environ.

Le taux de l'hémoglobine diminue de 10 à 20 %.

Il n'y a pas de bilirubinémie, mais les urines contiennent de l'urobiline.

Les observations montrent que cette anémie légère ne doit pas être une contre-indication au traitement.

d) *Anémie hémolytique aigüe*. — C'est une complication fréquente et grave, bien qu'aucun décès n'ait été signalé.

On l'observe dans 4 % des cas chez les adultes et dans 8,31 % des cas chez les enfants.

La dose ingérée ne semble pas intervenir dans la genèse de cet accident. Ainsi, dans les cas signalés, la plus haute dose administrée fut 0 gr. 20 par kgr., par contre, au taux de 0 gr. 47 par kgr. on ne vit pas apparaître de complications.

Au point de vue *taux sanguin*, la plus grande concentration de sulfamide observée au cours de l'anémie fut de 10 gr. 7 pour 100 cc.: par contre, des malades présentant un taux de 40 mgr. n'ont pas présenté d'accidents.

Cette anémie est caractérisée par une hémolyse rapide des globules rouges. Leur nombre passa, chez un malade, de 4.000.000 à 1.700.000 en 5 jours, avec apparition de mégaloblastes. On constate parfois de l'anisocytose.

Le taux des globules blancs est normal ou augmenté — 47.000 dans un cas — On a observé des myéloblastes et des myélocytes.

En même temps que ces altérations de la formule sanguine :

Le taux d'hémoglobine diminue de 20 à 50 %.

Il y a de la bilirubinémie sanguine.

Les urines contiennent des pigments et des sels biliaires ainsi que de l'*urobiline*.

Un cas d'hémoglobinurie a été signalé.

Le diagnostic précoce sera facilité :

1° par la recherche de l'*urobiline* dans l'urine ;

2° par de fréquentes numérations globulaires et déterminations du taux de l'hémoglobine ;

3° par l'apparition de nausées, de vertiges, ou par une réaction thermique inexpliquée survenant 24 heures avant le début de l'anémie.

Le traitement comporte :

L'arrêt immédiat du traitement sulfamidé.

Les transfusions sanguines.

La *pathogénie* de cet accident est mal connue. La sulfamide agit directement ou indirectement sur les globules rouges, causant l'hémolyse.

On n'a jamais pu mettre en évidence de lésions de la moelle osseuse.

Il n'y a pas d'augmentation de la fragilité globulaire.

Il a été impossible de reproduire l'hémolyse « in vitro ».

Anémie hémolytique récurrente. — On a signalé que, sur 5 malades guéris d'anémie hémolytique aigüe, 4 refirent l'année suivante, au cours d'un second traitement, un nouvel accident du même ordre.

e) *L'agranulocytose*, s'accompagnant ou non d'angine, est une complication peu fréquente mais d'une exceptionnelle gravité. Une douzaine de cas en ont été publiés. L'issue fatale est la règle.

Cet accident s'observe au cours de traitements prolongés, les doses administrées étant élevées : 35 à 64 grammes répartis en 15 à 30 jours.

Dans tous les cas publiés, l'agranulocytose fut précédée de signes d'intolérance ou de toxicité : éruptions cutanées, réactions thermiques, anémies hémolytiques légères, ictères. Certains auteurs signalent des associations médicamenteuses intervenant peut-être dans la genèse des accidents : sulfarsénobenzène et bismuth dans le cas de DUREL ; salicylate de bismuth et sulfite de mercure dans un autre cas.

L'agranulocytose est caractérisée par une leucopénie brutale :

Le nombre des *globules blancs* passe sans transition de 8.000 à 1.900 ou moins.

Les *polynucléaires* tombent de 75 % à 12 %, 1 %, et disparaissent complètement.

Le nombre des *globules rouges* est diminué ; certains auteurs ont noté la présence d'hématies nucléées.

Lorsque *l'autopsie* a été possible on a constaté que le foie et la rate sont hypertrophiés, congestifs et contiennent en abondance du pigment ferrique (hémossidérose). A l'examen de la moelle osseuse, les mégacaryocytes sont nombreux ; les polynucléaires et les myélocytes font défaut.

Il y a retour de la série myéloïde au type embryonnaire.

Le *dépistage* de cet accident se fera :

- 1° par de fréquentes numérations globulaires ;
- 2° on prêtera la plus grande attention aux phénomènes d'intolérance, signalés plus haut, qui précèdent toujours l'agranulocytose.

Le *traitement*, presque toujours inopérant, comportera :

- 1° L'interruption immédiate du traitement.
- 2° Les transfusions sanguines.
- 3° Les injections d'extrait de foie.
- 4° La thérapeutique par les nucléotides du pentose.

La *pathogénie* est mal connue. Certains auteurs invoquent les phénomènes d'idiosyncrasie ; pour REMINGTON, l'agent en cause serait la coproporphyrine.

f) *Les intoxications nerveuses* sont exceptionnelles.

Un cas de névrite optique a été signalé.

FISHER a publié 2 cas d'encéphalomyélite développée au cours du traitement sulfamidé.

g) *Les intoxications hépatiques*. — Un cas d'atrophie jaune aigüe du foie avec destruction massive des cellules hépatiques a été observé.

Pour JANET, l'ictère serait non pas un phénomène d'intolérance, mais un signe de toxicité.

h) *Intoxication rénale*.

BOUCHARD a observé un cas d'anurie ayant persisté 24 heures.

ARMAND-DELILLE signale, chez un enfant atteint de méningite cérébro-spinale et traité par la sulfamide, un état comateux avec anurie et azotémie. Cet auteur s'est demandé si ces symptômes étaient liés à l'infection méningococcique ou aux fortes doses de 1162 F administrées.

i) *Toxicodermies*.

Deux cas graves, survenus au cours de traitements massifs, ont été publiés. On constata des lésions hémorragiques et un gros œdème de la nuque et des bras.

j) BARBELLION et THORES ont signalé des *troubles de la spermatogénèse* au cours du traitement sulfamidé. Mais les expériences de NITTI, BOVET et PALAZZOLI ne confirment pas ces données. Cependant, pour JAUBERT et MOTZ, l'action des sulfamides sur la spermatogénèse de l'homme est indéniable, elle fait souvent défaut, peut ne durer que très peu de temps, mais jamais elle n'a pu déterminer un seul cas d'azoospermie franche.

Le nombre et la variété des accidents que nous venons d'énumérer pourraient faire croire que le traitement sulfamidé comporte de multiples risques. En réalité nous savons, d'une part, que tout traitement chimiothérapique en comporte et nous citerons comme exemple les accidents du novarsénobenzol ; d'autre part, en les étu-

diant de près, on peut constater que la majorité de ces phénomènes d'intolérance et d'intoxication demeurent sans gravité réelle.

Ceux qui sont graves sont très rares et, par contre, les accidents qui sont fréquents demeurent presque toujours, négligeables.

Il est important, cependant, de bien les connaître, car certains parmi eux commandent l'arrêt immédiat de la thérapeutique ; d'autres seront dépistés précocément par des examens de laboratoire appropriés et par l'observation minutieuse du malade.

Enfin, étant donné le nombre d'individus traités, ces accidents sont en réalité extrêmement peu fréquents.

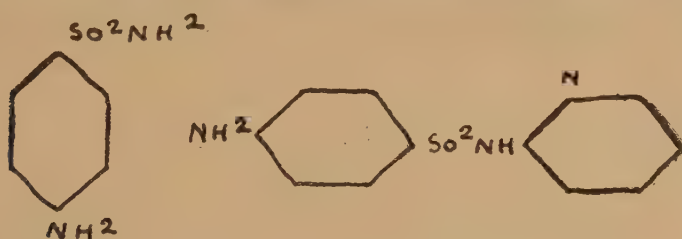
CHAPITRE VIII

Le 693 ou sulfamidopyridine

La chimiothérapie anti-bactérienne réalisa une nouvelle étape lorsque EWINS et PHILLIPS, travaillant sur les dérivés sulfamidés, obtinrent le 693 ou p (amino-benzène-sulfamide) pyridine.

L'intérêt de ces recherches était de trouver un agent de toxicité moindre que la sulfamide, et doué d'un pouvoir bactériostatique égal ou plus grand à des concentrations pouvant être facilement réalisées par ingestion ou par voie parentérale.

Le 693 diffère du 1162 F par la présence d'un noyau pyridinique substitué à un atome d'hydrogène du groupe sulfamide (SO_2NH_2).



1162 F.

693

Ce corps se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, sans saveur, fondant à 192° .

Il est peu soluble dans l'eau : 1 pour 1.000 environ à la température ordinaire. Il est également peu soluble dans les solvants habituels.

On l'emploie, en thérapeutique, sous forme de comprimés solides ou de sel sodé injectable.

Le 693, comme la sulfamide, est un antibactérien polyvalent. En plus de son action sur le streptocoque, il possède une action particulièrement caractérisée sur le pneumocoque, le gonocoque et le méningocoque.

WHITBY montra expérimentalement que :

1° Le 693 protégeait la souris contre 10.000 doses mortelles de pneumocoque type I.

Cet auteur obtint une protection également élevée contre 10.000 doses mortelles d'autres variétés de pneumocoques.

Ces résultats furent cependant contestés par LONG, BLISS et FEINSTONE, GROSS, COOPER et LEWIS.

2° A doses égales, le 693 est aussi actif que la sulfamide contre le streptocoque hémolytique.

3° « In vitro », son action bactériostatique sur le méningocoque est égale à celle du 1162 F.

4° BLISS et FEINSTONE montrèrent que dans les infections expérimentales à méningocoques de la souris, l'action curatrice du 693 était sensiblement égale à celle du 1162 F.

En clinique humaine, HOBSON et MAC'QUAIDE publièrent les observations de 6 malades atteints de méningite cérébro-spinale à méningocoques et guéris par le 693.

ABSORPTION

La fonction amine libre du 693 permet de recourir à la diazotation pour la recherche de ce corps dans le sang et les humeurs de l'organisme ; la technique est donc la même que celle indiquée pour la sulfamide.

L'absorption se fait au niveau du tractus gastro-intestinal.

Pour LONG, FEINSTONE et d'autres auteurs, la vitesse d'absorption est moins grande que pour la sulfamide à cause du peu de solubilité du 693 ; de plus, elle n'est pas totale.

Il existe des différences individuelles frappantes dans la capacité d'absorption de ce produit. HOBSON et MAC'QUAIDE ont remarqué que l'absorption chez l'individu sain est plus rapide que chez le malade.

Expérimentalement, chez le chien, une heure après ingestion de 0 gr. 25 par kgr., on observe un taux sanguin de 6 à 8 mgr. pour 100 cc. ; au bout de 3 à 4 heures, le taux est de 11 mgrs ; la concentration reste sensiblement la même jusqu'à la 7^e ou 8^e heure, puis décroît.

La concentration sanguine dépend de la dose ingérée ; mais ceci n'est vrai que dans une certaine limite, ce rapport n'existant pas pour les doses très élevées.

Chez l'homme :

a) le 693 donné « per os » apparaît dans le sang dès la première heure. Le taux sanguin maximum est obtenu vers la 4^e heure.

Les expériences portant sur des sujets sains montrent qu'après ingestion d'une dose unique de 2 grs, le maximum de concentration sanguine — 2 mgr et 2 mgr 9 pour 100 cc. — fut observé 4 heures après l'ingestion du médicament. Ce taux tombe ensuite lentement en 8 heures

Le 693 disparaît en 24 heures ; au bout de ce laps de temps, seule l'acétylaminobenzène pyridine, corps inactif, peut être mis en évidence.

Le 693 est présent dans le sang sous forme d'amine libre et de dérivé acétylé, dont le taux varie, suivant les individus, entre 30 et 80 0/0.

On voit donc que, malgré son absorption irrégulière et incomplète, un taux efficace de 693 dans le sang est facilement maintenu.

Par voie intra-musculaire, sous forme de sel sodé, le 693 passe très rapidement dans le sang, en raison de sa grande solubilité ; le taux maximum est atteint en 1 heure et il est très élevé : ainsi, après injection de 1 gr., la concentration sanguine observée est de 22 mgr pour 100 cc.

Chez l'animal, le taux sanguin obtenu après injection d'un gramme, est aussi grand que celui observé avec 16 gr. de 693 donnés « per os ». La concentration sanguine est, en gros, proportionnelle à la dose ; nous avons vu qu'il n'en est pas de même lorsque ce produit est donnée par voie buccale et à fortes doses.

Nous verrons plus loin la toxicité plus grande de ce sel sodé.

c) Injecté par voie intra-veineuse, chez l'animal, il y a inondation massive de la circulation sanguine ; puis le taux baisse considérablement et se stabilise.

Chez l'homme, 1 heure après l'introduction de 0 gr. 05 par kgr. de

sei sodé de 693, la concentration sanguine se stabilise entre 5 et 8 mgrs pour 100 cc. (MARSHALL, PERRIN).

d) *Par voie rectale*, l'absorption est très faible.

En résumé, les données actuelles nous font préférer la voie buccale pour sa moindre toxicité et son efficacité.

EXCRÉTION

L'excrétion du 693 est plus lente que celle de la sulfamide. Ce produit est éliminé par les reins. Après administration d'une dose unique, il faut 3 à 4 jours pour qu'un pourcentage de 60 à 65 % du produit soit éliminé. Les 35 à 45 % restants doivent être probablement éliminés par les fèces, étant donné l'insolubilité du 693. De plus, le taux excrété varie beaucoup suivant les individus.

Le 693 est présent dans les urines sous forme d'amine libre et de dérivé acétylé, la proportion de ce dernier pouvant aller jusqu'à 75 %. L'élimination du sel sodique, introduit par voie parentérale est identique.

DIFFUSION DANS L'ORGANISME

Le 693 diffuse dans l'organisme et, en particulier, dans le *liquide céphalo-rachidien*. Son passage est rapide et HOBSON et MAC'QUAIDE ont observé qu'il est accéléré lorsque les méninges sont enflammées. La concentration obtenue est environ la moitié ou les 2/3 de celle du sang. Ainsi, un malade recevant « per os » une dose de 4 gr. de 693 par jour, avait une concentration sanguine de 11 mg. pour 100 cc. et un taux rachidien de 8 mgrs.

Introduit par voie parentérale, le 693 passe très facilement dans le liquide céphalo-rachidien.

Le produit introduit dans le liquide céphalo-rachidien traverse la barrière encéphalique et se retrouve dans le sang pour s'éliminer ensuite par l'urine.

Le 693 se retrouve également dans le pus pleural, les exsudats, transsudats, à une concentration égale aux 2/3 de celle du sang.

La diffusion dans les tissus est donc un peu moindre que celle de la sulfamide.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Nous étudierons d'une part la toxicité expérimentale du 693, assez faible, car le produit est incomplètement absorbé au niveau de l'intestin, et d'autre part celle de son sel sodé, très soluble et facilement absorbé, qui est beaucoup plus grande.

a) *Le 693.*

Les expériences de WIEN montrèrent que, chez les souris et les rats, le 693 est 4 fois moins toxique que la sulfamide.

La dose mortelle « per os » est de 16 grs 6 par kgr. pour la souris, de 15 grs par kgr. pour le rat.

Une dose de 1 gr. ingérée quotidiennement par des chats et des chiens pendant 7 jours n'a aucun effet sur le sang, l'urine ou le comportement général.

On n'a jamais observé de porphyrinurie.

Une dose de 1 gr. par kgr. ne détermine aucune modification appréciable sur la croissance de souris et de rats.

4 grs de 693 par kgr. donnés pendant 2 semaines, ont le même effet sur la croissance de ces animaux que celui produit par 1 gr. de sulfamide par kgr.

b) *Le sel sodé.*

Le sel sodé peut être administré « per os » ou mieux par voie sous-cutanée. Sa toxicité est beaucoup plus grande car ce sel est facilement et entièrement absorbé.

Expérimentalement, une dose de 3 à 4 gr. par kgr. tue la souris en 4 heures. Les symptômes observés sont un peu différents de ceux causés par la sulfamide. Les signes de stimulation du système nerveux sont plus marqués : rigidité de la queue, excitation avec ataxie, dyspnée, convulsions, tétanie. Le taux sanguin est de 70 à 94 mgrs pour 100 cc.

Une dose unique de 1 gr. par kgr. provoque chez l'animal de violentes convulsions.

Un chien ayant reçu cette dose par voie sous-cutanée présenta les mêmes symptômes et ne survécut pas.

MARSHALL suggère que le sel sodé étant très toxique le 693 l'est également ; nous pensons que la différence d'absorption de ces deux produits rend leur toxicité difficilement comparable.

ACTION SUR LA FONCTION RÉNALE

GROSS, COOPER et LEWIS ont observé, chez des rats traités par le 693 puis sacrifiés :

Des reins augmentés de volume ;

Des uretères dilatés ;

Le tractus urinaire contenait des cristaux et des concrétions formées d'environ 70 % de 693.

Ces auteurs ne retrouvèrent pas ces précipités chez les rats non traités ou traités par la sulfamide.

ANTOPOL et ROBINSON, MOLITOR et ROBINSON ont confirmé ces résultats.

TRAITEMENT

Les données expérimentales ne sont pas encore suffisantes pour que la posologie du 693 dans les méningites cérébro-spinales soit nettement établie.

Nous indiquerons celle qui est actuellement admise :

1° *Par voie buccale.* — Comme pour la sulfamide, une forte dose initiale sera administrée pour obtenir rapidement une concentration sanguine efficace.

Chez l'adulte, on donnera une dose initiale de 3 grs ; puis 4 grs répartis par prises fractionnées toutes les quatre heures.

Cette dose de 4 grs par jour sera continuée jusqu'à amélioration clinique ; elle sera diminuée ensuite progressivement de 0 gr. 50 tous les deux jours jusqu'à guérison complète.

Chez l'enfant on prescrira :

A 1 an 1 à 2 grs par jour après dose initiale de 1 gr.

A 5 ans 2 à 3 grs — — — 2 grs

A 10 ans 3 à 4 grs — — — 2 grs

Les doses seront réparties et ingérées régulièrement toutes les 4 heures, jour et nuit.

2° *Par voie intra-musculaire*, il existe une solution aqueuse à 33,3 % du dérivé sodé ; 3 cc. renferment donc 1 gr. de 693.

Cette solution est destinée à compléter le traitement par voie buccale, elle est encore peu employée actuellement.

SOMERS, au Soudan Anglo-Egyptien, utilisa cette voie dans le traitement de 18 méningites cérébro-spinales : une tablette de 0 gr. 50 de 693 était dissoute dans 40 cc. d'eau distillée, puis injectée. Cette voie était associée à la voie intra-rachidienne.

BRYANT et FAIRMAN (189 méningites cérébro-spinales traitées au Soudan) injectèrent également, lorsque la voie buccale était impossible, 0 gr. 50 de 693 dissous dans 10 cc. de sérum salé physiologique. Les résultats furent toujours excellents.

3° MARSHALL et PERRIN-LONG expérimentèrent chez 30 malades atteints de pneumonie, la *voie-intra veineuse*.

Ils employèrent le sel sodé dilué à 5 % dans de l'eau distillée stérile.

La dose pour adulte est de 3 grs 8, soit 0 gr. 05 par kgr.; elle sera répétée toutes les 6 à 8 heures. 2 injections, en général, sont suffisantes.

L'injection doit être prudente et lente : 5 cc. en 1 minute.

Ce mode d'introduction est avantageux lorsque les vomissements interdisent la thérapeutique par voie buccale ou lorsqu'on cherche à élever rapidement le taux sanguin.

4° SOMERS, BRYANT et FAIRMAN injectèrent *dans le rachis* les solutions qu'ils préparaient pour la voie intra-musculaire.

Nous avons signalé plus haut le fait très important qu'ils avaient observé : les malades ayant reçu une première dose de 693, sans ponction lombaire, bien qu'améliorés, l'étaient moins rapidement que ceux chez qui l'on avait pu en pratiquer une, suivie ou non d'injection rachidienne. Ces auteurs constatèrent également que la répétition des ponctions lombaires n'accélérait pas la guérison.

Le drainage des méninges est donc important et, en France, où nous ne possédons pas actuellement de solution directement injectable dans le rachis, nous conseillons d'associer au traitement par voie buccale, une ponction lombaire de drainage.

5° *Le taux sanguin efficace* n'est pas encore bien connu.

6° *Taux rachidien*. D'après les cas traités par HOBSON et MACQUAIDE, il ressort qu'une concentration minimum de 3 mgr. pour 100 cc peut être efficace.

Résultats du traitement :

L'amélioration est très rapide.

Dans les observations rapportées, le liquide céphalo-rachidien devint stérile en 2 ou 3 jours.

Les signes méningés s'amendent rapidement ; seule la raideur de la nuque peut persister quelques jours.

La lymphocytose rachidienne reste élevée quelques jours, puis retombe à la normale.

BRYANT et FAIRMAN signalent que, dans la plupart des cas, l'amélioration est foudroyante : un nourrisson de 6 mois amené moribond, recommençait à téter 6 heures après le début du traitement et fut guéri en 4 jours. La dose totale de 693 n'excéda pas 0 gr. 25. Il est permis de suggérer, étant le nombre d'améliorations foudroyantes et les faibles doses données, que les indigènes, quelle que soit leur race, réagissent beaucoup mieux au traitement que les Européens. Chez eux, les doses efficaces sont plus faibles.

Complications.

Parmi les 6 cas traités par HOBSON et MAC'QUAIDE on observe :

Une rechute avec liquide céphalo-rachidien purulent.

Deux cas d'hydrocéphalie, mais qui pré-existaient au traitement,

Un cas de surdité partielle.

BRYANT et FAIRMAN, sur 189 malades traités, n'observèrent qu'un seul cas de récurrence survenue 5 jours après la guérison apparente.

Le 693 ne semble pas avoir sur les complications dues de la méningite une action meilleure que la sulfamide.

Les accidents dus à la thérapeutique.

Les cas de méningites cérébro-spinales traités par le 693 et publiés étant trop rares, nous avons recherché les accidents signalés au cours d'autres infections où ce produit avait été employé. Malgré son degré de toxicité expérimentale moindre, les accidents observés sont les mêmes et semblent être aussi fréquents que ceux observés au cours du traitement sulfamidé.

Les causes favorisantes sont identiques.

Les vomissements sont particulièrement fréquents.

La cyanose existe.

Des anémies hémolytiques, des agranulocytoses mortelles ont été publiées.

Seule, l'acidose n'a jamais été observée.

SOMERS, BRYANT et FAIRMAN, sur 311 malades traités, n'observèrent jamais d'accidents, mais les doses totales instituées étaient très faibles — elles n'excédèrent jamais 5 gr. 5 — de plus, la plupart des malades ne purent être suivis après la guérison.

En résumé : HOBSON et MAC'QUAIDE, sur 6 cas de méningites cérébro-spinales traités, ont obtenu 100 % de guérison avec le 693.

SOMMERS, sur 143 cas, eut 10,2 % de mortalité.

BRYANT et FAIRMAN, sur 168 malades observèrent 4,7 % de décès. Parallèlement, sur 21 sujets traités par la sulfamide, le taux de léthalité fut identique.

Le 693 ne semble pas plus efficace ni moins toxique que le 1162 F dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques. Nous ne pensons pas que l'on doive préférer systématiquement ce produit à la sulfamide.

Cependant, les cas Européens sont encore trop peu nombreux pour que nous puissions l'affirmer à l'heure actuelle.

CHAPITRE IX

Mode d'action des dérivés sulfamidés

De nombreuses recherches ont été faites à ce sujet. Toutes aboutissent à des conclusions qu'il n'est pas facile de systématiser, car elles ont pour point de départ des conceptions différentes.

Dans l'ensemble cependant, les hypothèses émises par les différents auteurs ont apporté plutôt des points de vue distincts dans l'interprétation du problème, que des opinions susceptibles de s'opposer les unes aux autres.

Nous étudierons simultanément le mode d'action de la sulfamide et du 693, car il semble être le même pour les deux produits.

Deux conceptions se trouvent en présence :

1° Les uns envisagent une action directe des dérivés sulfamidés sur les germes ;

2° Pour les autres, ces dérivés n'agiraient que par l'intermédiaire de l'organisme, et de nombreuses théories se trouvent en présence pour l'expliquer.

a) ACTION DIRECTE.

a) *La sulfamide agirait sur la bactérie elle même, soit en empêchant sa multiplication (Bactériostatisme), soit en la tuant (action bactéricide).* Cette opinion est soutenue principalement par COLEBROOK, O'MEARA, BUTTLE, NITTI, BOVET, DELPIERRE, TRÉFOUEL.

COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA démontrèrent que la sulfamide, à une concentration de 1 pour 10.000, entravait d'une façon marquée la croissance du streptocoque β hémolytique.

LONG et BLISS observèrent que la présence de sulfamide à des concentrations croissantes dans les bouillons de culture, tuait une petite quantité de bactéries.

Pour le méningocoque :

BRANHAM démontra « in vitro » l'action bactériostatique de la sulfamide sur le méningocoque.

NETER rechercha l'action du 1162 F sur le méningocoque présent dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de méningite cérébro-spinale. Il mélangea quatre gouttes du liquide céphalo-rachidien d'un malade n'ayant pas été traité, avec dix gouttes de sulfamide à des dilutions progressivement croissantes.

Avec des dilutions allant de 800 mgs % à 0,8 %, la croissance fut totalement empêchée pendant 24 à 48 heures.

Une dilution de 0 mg. 8 % ne cause qu'une inhibition partielle.

Dans le tube contrôle ne contenant pas de sulfamide, le méningocoque se multipliait activement.

Donc, le sulfamide empêche d'une façon marquée la croissance du méningocoque.

NETER rechercha ensuite l'influence du 1162 F sur la viabilité du méningocoque présent dans le liquide céphalo-rachidien.

Il mélangea dix gouttes du liquide céphalo-rachidien d'une malade avec un égal volume de sulfamide à des concentrations variant entre 0 mgs. 8 % et 0,0064 %, Après des périodes d'incubation variables, il préleva des échantillons de ses tubes et fit des cultures sur milieu approprié. Il observa :

1° *Au point de vue temps :*

a) Après avoir laissé le méningocoque en contact cinq minutes avec les concentrations variées de sulfamide, la croissance du germe n'était pas empêchée ;

b) Si le contact dure trois heures, la culture est retardée.

2° *Au point de vue concentration :*

a) Le méningocoque continue à pousser après contact pendant dix-huit heures avec une concentration de 0 mgr. 0016 % de sulfamide ;

b) Lorsque le liquide céphalo-rachidien est traité par le 1162 F à un taux de 0 mgr. 016 % pendant vingt quatre heures, la culture ne pousse pas.

Ces expériences furent répétées avec le liquide céphalo-rachidien de quatre malades-différents; les résultats furent identiques.

La sulfamide a donc un effet bactéricide sur le méningocoque. Cette action dépend aussi bien de la concentration de ce produit que du temps accordé pour agir.

Cet effet bactéricide expliquerait le fait que nous avons signalé plus haut : la présence dans le liquide céphalo-rachidien de deux malades traités et guéris, de méningocoques retrouvés à l'examen direct, alors que ce même liquide ensemencé ne donne lieu à aucune culture. On peut supposer que les rares germes observés sur les lames n'avaient plus de vitalité.

NETER se demanda si ces résultats ne dépendaient pas de la présence des leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien. Il répéta ces expériences avec des méningocoques en suspension dans du bouillon et constata que ces germes peuvent perdre leur viabilité en l'absence des leucocytes.

L'effet bactéricide et bactériostatique varie suivant le milieu employé et les résultats obtenus « in vitro » et « in vivo » ne sont pas toujours parallèles; ainsi, la sulfamide est active « in vivo » contre le streptocoque mais est inactive « in vitro » dans du sérum additionné de peptone.

Ce même produit est actif contre le pneumocoque type I dans un bouillon peptoné, mais est presque inactif « in vivo ».

KENNY, en utilisant l'urine d'un malade traité par la sulfamide, GRAY, avec l'exsudat pleural du lapin, ont noté que ces humeurs acquéraient un pouvoir bactériostatique.

LE 693.

WHITBY démontra expérimentalement l'action bactériostatique du 693 sur le méningocoque ; elle est égale et peut être plus grande que celle de la sulfamide.

HOBSON et MAC'QUAIDE, en clinique humaine, jugent qu'une concentration de 3 mgr. pour 100 cc. suffit pour être efficace.

MAEGRAITH et VOLLUM signalèrent son effet bactériostatique à la dilution de 1/10.000 sur le streptocoque viridans. Ces auteurs constatèrent que le 693 est plus actif « in vitro » que la sulfamide.

FLEMING démontra que le 693, à des concentrations facilement atteintes en thérapeutique, mélangé à du sang déleucocyté, est fortement bactériostatique; mélangé à du sang qui n'a pas été privé de ses leucocytes, le pouvoir antibactérien est hautement renforcé. Contrairement à ce que l'on observe pour la sulfamide, aucune expérience n'a pu mettre en évidence jusqu'à présent un pouvoir bactéricide du 693 vis à vis des germes pathogènes.

L'action des dérivés sulfamidés peut-elle s'expliquer entièrement par effet bactéricide ou bactériostatique ?

Les expériences montrent qu'il faut un certain laps de temps — deux à quatre heures — pour que ces actions se manifestent « in vitro ».

« In vivo » nous avons vu que les méningocoques continuent à se multiplier pendant quatre heures dans le péritoine de souris infectées, et qui ont reçu de la sulfamide à titre prophylactique.

Pour expliquer ce temps de latence pendant lequel les dérivés sulfamidés n'ont pas d'action sensible, de nouvelles théories ont été proposées.

b) ACTION INDIRECTE.

Les dérivés sulfamidés agiraient sur les bactéries par l'intermédiaire de l'organisme.

1° Les dérivés sulfamidés agiraient en stimulant la défense spécifique et non spécifique de l'organisme.

a) Théorie de la phagocytose.

LONG et BLISS les premiers émirent l'opinion que la phagocytose des streptocoques par les polynucléaires dès le début de l'infection et plus tard l'association des monocytes à ce phénomène, serait un facteur important de guérison. Par la suite, ces auteurs abandonnèrent cette conception en faveur du bactériostatisme.

HOARE, puis LEVADITI, reconnaissaient à la phagocytose un rôle important.

BOSSE considère comme indispensable la coopération du système réticulo-endothélial — en particulier de la rate — dans le traitement chimiothérapique.

Cependant, nous avons vu qu'expérimentalement la sulfamide et le 693 n'ont aucune action sur la formule leucocytaire de l'animal ou de l'homme.

On a examiné des souris inoculées avec des cocci vivants et protégées par le 693, on n'a jamais pu déceler plus de quelques cocci-phagocytés.

Enfin des souris splénectomisées et traitées par le 693 sont protégées contre 10.000 doses mortelles de pneumocoques.

GROSS, COOPER et PEEBLES ont également montré que la splénectomie n'empêchait pas l'action protectrice de la sulfamide chez les souris infectées avec du streptocoque.

L'action de ces dérivés ne semble donc pas liée à une stimulation des leucocytes, ou associée à la phagocytose.

b) *Les dérivés sulfamidés agissent-ils en stimulant la production d'anticorps spécifiques ?*

WHITBY démontra que des souris ayant survécu à l'inoculation de 10.000 doses mortelles de pneumocoques, après avoir reçu 30 mgr. de 693, sont, une semaine plus tard, immunisées contre une dose mortelle de 1 million de cocci. Il rechercha la vitesse de production de l'immunité en prenant comme test la formation des agglutinines. Ses expériences montrèrent que la thérapeutique sulfamidée ne modifie ni la qualité, ni la quantité, ni la vitesse de production des anticorps spécifiques connus.

PERRIN LONG n'a pas observé, comme WHITBY, que des souris guéries de pneumococcies par le 693, soient immunisées vis à vis de nouvelles infections de ce germe.

c) *Théorie de la capsulation.*

Se basant sur l'examen des échantillons prélevés dans le péritoine de souris infectées, LEVADITI et VAISMAN pensèrent que la sulfamide empêchait la capsulation des streptocoques, les rendant ainsi plus aptes à être phagocytés.

Ces expériences n'ont pas été confirmées.

FLEMING a observé que le 693 n'empêchait pas la capsulation du pneumocoque.

WHITBY signale que, pour un grand nombre de cocci, la méthode colorante ne décèle pas de capsule. Cependant cet auteur a observé la dégénérescence et la disparition de la capsule des pneumocoques, quatre heures après leur injection dans le péritoine des souris traitées par le 693.

d) Nous ne ferons que signaler la *théorie antitoxique* de LEVADITI et VAISMAN, le méningocoque ne sécrétant pas d'exotoxine.

e) MELLON et BAMBAS en étudiant les cas de méningites à streptocoques guéries par la sulfamide, observèrent que les plus grandes concentrations obtenues dans le sang et le liquide céphalo-rachidien de ces malades étaient bien moindres que celle nécessaire pour produire un effet bactériostatique visible « in vitro ». Ils en déduisirent que le mécanisme d'action est conditionné par les facteurs environnants.

BUTTLE, DOMAGK, LEVADITI, émirent également l'hypothèse d'une action des tissus et de l'organisme dans la chimiothérapie.

LEVADITI, de plus, admet que l'organisme interviendrait en

transformant le médicament en « principe actif X ». Ce principe, dont il ne précise pas la nature, agirait par des phénomènes d'oxydo-réduction, désintégrant les molécules protéiniques des endotoxines.

f) *Théorie Endotoxinique.*

LEVADITI et VAISMAN avancèrent que les dérivés sulfamidés agissaient en neutralisant les endotoxines microbiennes.

Pour le prouver, ils injectèrent par voie intra-veineuse, une dose de 4 mgs d'endotoxine méningococcique à la souris :

Toutes les souris témoins moururent.

Trois souris sur dix traitées par la sulfamide survécurent (soit 30 %).

« In vitro », ces auteurs ne constatèrent aucune action sur les endotoxines du bacille d'Aertrycke et du bacille de Shiga.

« L'effet antiendotoxique serait dû au principe X. L'effet antibactérien et antiendotoxique s'associeraient pour converger vers le même but : soit la mise hors portée des armes agressives de l'agent pathogène ».

GROSS, COOPER et LEWIS répétèrent ces expériences. Les souris ayant reçu des doses mortelles d'endotoxine et traitées par la sulfamide ne survécurent pas.

g) WHITBY et d'autres auteurs cherchèrent à expliquer le temps de latence qui se produit entre le moment où les dérivés sulfamidés sont administrés et celui où ils agissent.

Se basant sur le fait que la peptone empêche l'action de la sulfamide et du 693 sur le streptocoque et non sur le pneumocoque, ils é mirent l'hypothèse que ce produit bloque en quelque sorte la nourriture de la bactérie, empêchant son métabolisme, ce qui la détruit peu à peu. « On conçoit difficilement, dit WHITBY, que dans un milieu aussi riche que le sang humain, un facteur nutritif essentiel puisse être détruit ou fixé; mais on peut penser que l'enzyme bactérienne dont le facteur nutritif est le substratum, puisse être inactivé. »

Nous venons de passer en revue les différentes théories actuellement émises. Aucune d'elles n'est entièrement satisfaisante et le mode d'action des dérivés sulfamidés reste encore obscur.

CHAPITRE X

OBSERVATIONS

Les observations que nous allons rapporter maintenant ne sont pas toutes la parfaite illustration du traitement préconisé dans ce travail, car la plupart lui sont antérieures.

Le premier cas a été suivi par nous dans le service de notre Maître le Docteur DARRÉ ; il a été publié par M^{me} ZACDOUN et M^{lle} CEHMICHEN. Bull. Soc. Med. Hôp., n° 30, 14 Nov. 1938).

OBSERVATION. N° 1. — L'enfant P... (Georges), âgé de seize mois, pesant 9 kilogr. 600, est hospitalisé le 20 septembre 1938 à l'hôpital des Enfants-Malades, pour état fébrile. Il est tombé malade brusquement l'avant-veille, le 18 septembre : vers midi, la mère a constaté qu'il était grognon et qu'il pleurait sans raison apparente ; la température était alors à 39°8. Le soir et le lendemain, l'enfant vomit à plusieurs reprises. Le 20 septembre, il est hospitalisé.

A l'entrée à l'hôpital, la température est à 38°3, les vomissements ont cessé. Il n'existe aucun signe méningé clinique ; mais la gorge est rouge encombrée de mucos-pus, si bien qu'on pense à une rhino-pharyngite banale.

Le lendemain 21 septembre, les vomissements reprennent. Il n'y a toujours pas de Kernig, mais la nuque paraît un peu moins souple que normalement ; aussi pratique-t-on une ponction lombaire qui ramène un liquide nettement purulent : on en retire 25 cc. et l'on injecte immédiatement dans le rachis 2 cc. d'une solution à 0,8 % de para-aminophényl-sulfamide. On donne, en outre, 2 grammes de sulfamide « per os » (les 4 comprimés sont donnés par quarts, un toutes les heures et demie).

Le 22 septembre, le syndrome méningé s'accroît : raideur de la nuque manifeste, Kernig, strabisme, état semi-comateux avec mouvements carphologiques ; température à 39°2. L'enfant reçoit alors 5 cc. de la solution de sulfamide par voie intra-rachidienne, 1 gr. 50 « per os », 0 gr. 50 en suppositoire.

Cette thérapeutique sera poursuivie encore pendant douze jours ; on ne dépasse pas la dose de 10 cc. de la solution de sulfamide par voie rachidienne ; les injections sont pratiquées d'abord tous les jours, puis tous les deux jours, jusqu'au 30 novembre.

Du point de vue clinique : dès le 23 septembre, soit quarante-huit heures

après le début du traitement, l'état général est très amélioré : température 37°3-37°6, strabisme en régression, pas de vomissements ; il persiste une certaine raideur de la nuque et du rachis .

A partir du 25 septembre, l'enfant est complètement apyrétique. Le strabisme a disparu le 26, la raideur de nuque le 27 et, à partir du 28 septembre, il n'y a plus aucun signe méningé clinique.

Les modifications du liquide céphalo-rachidien ont été à peu près parallèles à l'évolution clinique : la première ponction lombaire avait ramené un liquide très purulent contenant 350 éléments à la cellule de Nageotte (polynucléaires altérés), le sucre avait disparu, l'albumine était à 1 gr. 74 ; enfin, l'examen direct et la culture révélait la présence de méningocoques que l'identification montrait appartenir au groupe B.

Dès la seconde ponction lombaire (22 septembre), on note une légère réapparition du sucre, on trouve des germes à l'examen direct, mais la culture est pauvre et pousse difficilement. Les jours suivants (23 et 24 septembre), le liquide s'éclaircit de plus en plus ; la réaction cellulaire est en augmentation, dépassant 500 éléments le 24 septembre, mais la formule se modifie : polynucléaires, mononucléaires, cellules endothéliales ; le sucre est toujours présent, l'albumine diminue (0 gr. 62 et 0 gr. 80). Les cultures sont stériles et le demeureront, mais on trouve encore, à l'examen direct, de rares diplocoques Gram négatif : il semble bien qu'il ne s'agisse pas là de débris cellulaires simulant des diplocoques, mais de véritables méningocoques retrouvés à l'examen direct, alors que depuis deux jours les cultures sont stériles.

Les jours suivants (26 et 28 septembre), on fait les mêmes constatations : liquide clair, réaction cellulaire diminuée (200, puis 110 éléments), albumine 0 gr. 60 ; les cultures sont stériles, mais l'examen direct montre encore la présence de très rares méningocoques.

A partir du 1^{er} octobre, on ne trouve plus de germes à l'examen direct.

Le traitement est encore poursuivi pendant quatre jours, jusqu'au 2 octobre, puis l'on diminue les doses : 1 gramme, puis 0 gr. 50 de sulfamide « per os » ; enfin, tout traitement est suspendu le 6 octobre.

Une dernière ponction lombaire, pratiquée le 7 octobre, montre un liquide céphalo-rachidien normal.

L'enfant quitte le service le 11 octobre : il est gai, éveillé, voit bien, entend bien. Son poids est de 9 kilos 750.

On le revoit le 27 octobre ; il est en parfait état et pèse 10 kilos 150.

En résumé, il s'agit d'un nourrisson de seize mois, traité au quatrième jour d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques B, exclusivement par le para-amino-phényl-sulfamide. Il fut traité pendant seize jours. Pendant les douze premiers, il reçut chaque jour, 2 grammes de sulfamide par les voies buccale et rectale et une petite quantité (2 à 10 cc.) d'une solution de sulfamide à 0,8 % par voie intra-rachidienne ; pendant les quatre jours suivants, il reçut des doses décroissantes (de 2 grammes à 0 gr. 50) par les voies buccale et rectale ; soit au total : 28 gr. 5 de sulfamide « per os » et par voie rectale et 0 gr. 42 par voie intra-rachidienne. La dose quotidienne fut environ de 0 gr. 20 par kilogramme de poids.

Au bout de quarante-huit heures, l'enfant était apyrétique ; dans le même temps, le liquide céphalo-rachidien était devenu stérile.

L'évolution a été simple, sans rechute, ni complication.

Le traitement fut très bien supporté ; à aucun moment l'enfant n'a présenté de cyanose ni de phénomènes d'intolérance d'aucune sorte.

Il faut signaler enfin que les dosages de sulfamide dans le liquide cépha-

lo-rachidien, pratiqués pendant toute l'évolution de la maladie, n'ont jamais montré que des concentrations relativement faibles, inférieures à 4 mgr. pour 100 cc., soit 3,3, 3,5, 3,6 mgr. au maximum.

Nous devons les observations suivantes à la bienveillance de M. le Professeur CATHALA qui a bien voulu nous les communiquer.

OBSERVATION N° 2. — Claudine D..., âgée de 5 mois, pesant 8 kgs, entre le 19 novembre 1938 à l'Hôpital Trousseau.

La température est de 38, l'enfant ne présente aucun trouble digestif; à l'examen, la gorge est un peu rouge et il existe une très légère raideur de la nuque, La ponction lombaire faite pour compléter l'examen, ramène un liquide hypertendu, trouble, contenant du méningocoque B.

On injecte immédiatement dans le rachis 10 cc d'une solution à 0 gr. 8 % de sulfamide. On donne, en outre, 1 gr. de Septoplix « per os » (les comprimés sont divisés et une dose est administrée toutes les 4 heures).

Le 20 nov. — La raideur de la nuque a disparu. Le liquide céphalo-rachidien est toujours trouble.

On injecte 10 cc de solution dans le rachis ; on donne 1 gr. « per os ». Le taux de sulfamide du liquide céphalo-rachidien est de 5 mg pour 100 cc.

Le 21 nov. — L'enfant est apyrétique.

Le liquide céphalo-rachidien est jaune, presque limpide, mais stérile ne contenant pas de méningocoques à l'examen direct et les cultures ne poussent pas.

On injecte 5 cc dans le rachis ; on donne 1 gr. de Septoplix « per os ». Le 22 et 23 on injecte encore 7 cc et 5 cc dans le rachis, les taux de sulfamide sont respectivement de 5 et 6 mg %.

Jusqu'au 27 novembre l'enfant reçoit tous les jours 1 gr. de Septoplix « per os ». Du 27 novembre au 1^{er} décembre, on donne encore 0 gr. 50 quotidiennement. L'enfant sort guérie.

Le 6 déc. — La famille le ramène car sa température est à 38. Cliniquement, on constate de la raideur de la nuque, la fontanelle est tendue. La ponction lombaire ramène un liquide clair, normal au point de vue cytologie et bactériologie.

* La température retombe à la normale le lendemain, mais un examen oculaire pratiqué — l'enfant ne semble pas avoir la vue normale — montre une limitation de l'élévation des globes oculaires (syndrome de Parinaud).

L'enfant sort de l'hôpital et n'a pas été revu depuis.

En résumé : Il s'agit d'une méningite peu grave, l'enfant était apyrétique au bout de 48 heures ; le liquide céphalo-rachidien était redevenu stérile dans le même temps.

Les doses totales de sulfamide furent : 11 gr. « per os » en 13 jours, et 37 cc de la solution à 0,8 % intra-rachidiens en 5 jours.

OBSERVATION N° 3. — Jacques J..., âgé de 14 mois pesant 8 kg 800, entre le 22 novembre à l'Hôpital Trousseau.

La température est à 39. A l'examen on constate de la raideur de la nuque, la tête est défléchie. Il existe du purpura, des pétéchies sont disséminées sur tout le corps.

La ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant du méningocoque B. On injecte 20 cc de la solution de sulfamide à 0,8 % dans le rachis ; On donne 3 grammes de Septoplix « per os ».

Le 23 nov. — Le liquide est toujours purulent, contenant des méningocoques. On injecte 15 cc dans le rachis ; on donne 3 gr. de Septoplix « per os ».

Le 24 nov. — La ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique coulant goutte à goutte, mais il est stérile, ne contenant pas de méningocoques et les cultures ne poussent pas.

On injecte 10 cc dans le rachis ; on donne 3 gr. de Septoplix « per os ».

Le 25 et le 26. — Le liquide céphalo-rachidien est presque limpide, la culture ne pousse pas. L'enfant reçoit 5 cc de solution intra-rachidiens et 2 gr. « per os ». Le taux de sulfamide rachidien est de 4 mg. pour 100 cc. L'état général est bon, la raideur a disparu.

Le 28. — Le liquide céphalo-rachidien est limpide. On injecte cependant 6 cc de solution dans le rachis ; on donne 1 gr. de Septoplix « per os ».

Le 29. — On donne encore 1 gr. de Septoplix « per os » et pendant 2 jours l'enfant ingère 0 gr. 50, puis on arrête le traitement et il sort guéri le 6 décembre.

En résumé : Il s'agit d'un enfant de 14 mois présentant une méningite à méningocoques B. Les signes méningés disparurent en 2 jours. Le liquide céphalo-rachidien redevint stérile en 3 jours.

Les doses totales furent : 16 gr. de Septoplix par voie buccale en 10 jours et 61 cc de la solution à 0,8 % injectés dans le rachis en 6 jours.

OBSERVATION N° 4. — Daniel M., âgé de 13 mois, pesant 9 kg 400, entre à l'Hôpital Trousseau le 1^{er} décembre 1938.

Il est malade depuis plusieurs jours. Sa température est à 40, il vomit. L'examen clinique, qui est douloureux, révèle de la raideur de la nuque, un signe de Kernig ; la fontanelle est tendue. Cependant l'aspect général est bon, l'enfant est lucide. Les selles sont normales.

La ponction lombaire ramène un liquide hypertendu, purulent, contenant du méningocoque B. On injecte immédiatement 20 cc de solution à 0,8 % dans le rachis ; on donne 2 gr. de Septoplix « per os ».

Le 2 déc. — La raideur est moins nette. Le liquide céphalo-rachidien est moins trouble, il coule goutte à goutte. Le taux de sulfamide est de 2 mg 5 pour 100 cc.

On injecte 15 cc dans le rachis et 2 gr. de Septoplix sont ingérés.

Le 3 déc. — La température est de 37. Le liquide céphalo-rachidien est presque clair, il contient encore quelques rares méningocoques à l'examen direct mais les cultures restent stériles. Le taux de sulfamide est de 5 mg %.

On injecte encore le 3 et le 4 décembre 10 cc de solution dans le rachis. Les 2 gr. « per os » sont continués. Le 5 et le 6 l'enfant reçoit 0 gr. 50 par voie buccale, puis on arrête le traitement. L'enfant sort guéri le 13 décembre.

En résumé : Il s'agit d'un nourrisson de 16 mois guéri d'une méningite à méningocoques B. Les signes méningés disparurent en 3 jours.

Le liquide céphalo-rachidien redevint stérile en 2 jours, puisque, dès le 3, les cultures ne poussaient plus.

Les doses totales furent de 9 gr. « per os » en 6 jours, et 55 cc injectés dans le rachis en 4 jours.

Les quatre cas que nous venons de rapporter ont été guéris uniquement par le traitement sulfamidé, en associant les voies buccale et intrarachidienne.

Il s'agissait d'enfants âgés de 5 à 16 mois.

Le méningocoque en cause était du type B.

Les doses instituées varièrent entre 0 gr. 20 et 0 gr. 35 par kgr. au début de l'infection.

Une seule séquelle fut observée.

Les deux cas suivants furent traités uniquement par voie buccale ; les ponctions lombaires ne servirent qu'à pratiquer des examens de contrôle du liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION N° 5. — Jacques J..., 2 ans et demi, pesant 9 kg 800, entre le 15 janvier à l'Hôpital Trousseau.

Il est malade depuis deux jours et présente les signes classiques de méningite : vomissements, céphalée, constipation. L'examen est difficile et douloureux. Sa température est à 39°3.

La ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant du méningocoque B. L'enfant reçoit par doses fractionnées, 3 gr. de Septoplix « per os », puis 2 gr. les 5 jours suivants.

Une deuxième ponction lombaire faite le 19 montre un liquide clair et stérile. Il n'y a pas de méningocoques à l'examen direct et les cultures ne poussent pas.

Le 21 et 22 janvier l'enfant ingère encore 1 gr. 50 par jour de Septoplix, puis le traitement est arrêté.

L'enfant eut, par la suite, une otite mais il sortit guéri.

La dose totale reçue fut de 16 grammes « per os » en 8 jours.

La deuxième ponction lombaire, pratiquée 4 jours après l'entrée à l'hôpital, ramena un liquide stérile.

OBSERVATION N° 6. — Michel L..., 7 mois, pesant 8 kg 900, entre le 24 mars à l'Hôpital Trousseau.

Il est malade depuis 10 jours. La température est à 40. Son état général est mauvais, ses yeux sont excavés. A l'examen, la fontanelle est tendue, il présente une légère raideur de la nuque. A l'auscultation, il existe un foyer pulmonaire droit.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant du méningocoque B.

L'enfant reçoit, par doses fractionnées, 2 grammes de Septoplix « per os », puis 3 grammes les deux jours suivants.

Le 27. — Une deuxième ponction lombaire ramène un liquide séro-purulent stérile et ne contenant pas de germes à l'examen direct. Le taux de sulfamide est de 4 mg pour 100 cc.

Pendant deux jours on donne 2 grammes de Septoplix « per os », puis on baisse la dose à 1 gramme pendant trois jours, et 0 gr. 50 pendant quatre jours.

Le 30 mars. — Une ponction lombaire ramène un liquide clair, stérile,

contenant 150 éléments à la cellule de Nageotte, dont 80 % de lymphocytes. Le 4 avril, il n'y a plus que 70 éléments dont 95 % de lymphocytes.

L'enfant sort guéri le 7 avril.

La dose totale fut de 17 grammes « per os » en 12 jours.

La deuxième ponction lombaire pratiquée le troisième jour ramena un liquide stérile.

Dans les deux cas suivants, en raison de la persistance des symptômes on pensa à un échec de la sulfamide et au bout de quelques jours on institua la sérothérapie antiméningococcique spécifique.

Dans le premier cas, il s'agit d'un enfant de 6 mois, malade depuis 7 jours, entré avec de la raideur de la nuque et une fontanelle tendue.

La température était à 38°2. La ponction lombaire ramena un liquide très purulent contenant du méningocoque B.

Quatre jours après son entrée, malgré les fortes doses de Septoplax administrées — 40 cc intra-rachidiens et 6 grammes « per os » — la température était à 40°, l'état général s'aggrave : l'enfant a présenté des convulsions, la raideur augmente, des troubles digestifs apparaissent. On arrête à ce moment la thérapeutique sulfamidée et on institue la sérothérapie. Le méningocoque persista dans le liquide céphalo-rachidien et le pneumocoque se surajouta.

L'enfant décédait le 5 décembre.

À la nécrops, les méninges étaient tapissées d'un enduit verdâtre et baignaient dans le pus. Il existait une grosse méningite basilaire induisant toute la base du cervelet. Les ventricules étaient dilatés et remplis de pus.

Il nous semble que, dans ce cas, le délai de quatre jours ne fut pas suffisant pour stériliser le liquide céphalo-rachidien. L'arrêt de la thérapeutiques sulfamidée nous paraît trop précoce et il faut incriminer, dans cet insuccès, plus l'association microbienne secondaire que l'échec du 1162 F.

Dans le deuxième cas, il s'agit d'un enfant de 7 ans, entré le 24 mars à l'hôpital, le troisième jour de la maladie. Son état était très grave : température à 40, l'enfant était dans le coma et présentait les signes classiques de méningite : raideur, vomissements, constipation.

La ponction lombaire ramena du pus contenant du méningocoque A. A ce moment, on institua le traitement sulfamidé à la dose de 3 grammes de Septoplax « per os » par jour.

Le 25 l'enfant est toujours dans le coma.

Le taux de sulfamide rachidien est de 3 mg pour 100 cc.

Le 26, la température est à 38 ; l'enfant est mieux cliniquement .

Le 27 l'état est le même, mais la température est remontée à 39.

Le liquide céphalo-rachidien est plus clair, il présente des méningocoques à l'examen direct, mais la culture ne fournit pas de germes. Le taux rachidien de sulfamide est de 6 mg. pour 100 cc.

Le 28, l'état est stationnaire, la température est à 39, mais elle peut être expliquée par une otite suppurée gauche.

Le liquide céphalo-rachidien contient toujours des méningocoques à l'examen direct.

Le 29, cinq jours après le début du traitement sulfamidé, la dose totale

ingérée ayant été de 15 grammes, devant la persistance des méningocoques à l'examen direct et bien que les cultures restent stériles, on institue la sérothérapie spécifique.

Le 30, la ponction lombaire ramène un liquide stérile et ne contenant plus de germes à l'examen direct. La température tombe à 37. L'enfant guérit par la suite sans complications.

Nous ne pensons pas que, dans ce cas, l'on puisse affirmer que la sulfamide soit restée sans action : en effet, dès le troisième jour, lesensemencements du liquide céphalo-rachidien restaient stériles. On peut penser que les méningocoques trouvés à l'examen direct étaient des germes sans vitalité comme dans les cas signalés par M. MARQUÉZY et M^{me} ZACDOUN et M^{lle} CHEMICHEN.

Il nous paraît difficile d'admettre que seul le sérum fut responsable de la guérison, car jamais une injection de sérum antiméningococcique n'a rendu un liquide céphalo-rachidien stérile en 24 heures et n'a amélioré si rapidement les signes cliniques dans un cas aussi grave d'emblée.

L'observation que nous relatons maintenant est celle d'un enfant de 4 ans et demi atteint de méningite cérébro-spinale dont le type de méningocoque ne put être identifié, et qui guérit — avec séquelle — après avoir été traité par le 693 administré « per os ».

OBSERVATION N° 7. — Jean R..., 4 ans et demi, entre à l'hôpital le 11 janvier 1939. Il est *malade depuis 15 jours*. Sa température est à 37°5. C'est un enfant très amaigri qui vomit, est constipé, présente de la raideur de la nuque.

La ponction lombaire ramène un liquide purulent contenant du méningocoque à l'examen direct. L'identification ne fut pas possible car toutes les cultures restèrent négatives.

On donne, par doses fractionnées, 2 grammes de Dagenan « per os » le premier jour, 3 grammes les 6 jours suivants et 2 grammes pendant 2 jours.

Dès le troisième jour, la température était normale, le liquide céphalo-rachidien restait stérile et le taux de sulfamide était de 3 mg. %.

Mais le 12, lendemain de son entrée dans le service, un examen oculaire montrait une décoloration nette des papilles. l'enfant sortit guéri, mais avec une névrite optique.

En résumé, il s'agit d'une forme chronique de méningite cérébro-spinale, guérie par le 693 à la dose totale de 24 grammes, ingérés en 9 jours. Le traitement n'empêcha pas la névrite optique, mais nous avons vu que cette dernière existait dès l'entrée de l'enfant à l'hôpital, la lésion était déjà constituée et l'enfant fut traité trop tardivement.

Parmi ces observations nous relevons donc 6 cas de guérison dont une séquelle, parmi les enfants traités par la sulfamide.

Un échec, mais ultérieurement le pneumocoque vint se rajouter au méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien.

Un cas qui guérit par l'association du traitement sulfamidé et de la sérothérapie, cette dernière fut instituée tardivement et nous ne pensons pas qu'elle ait joué un rôle dans la guérison.

Dans un cas traité particulièrement tardivement (quinzième jour) on obtint la guérison par le Dagénan. Une séquelle persista, mais elle était antérieure au début du traitement.

L'âge des enfants traités varia entre 5 mois et 7 ans.

Le méningocoque en cause fut : 7 fois le type B, 1 fois le type A, 1 fois l'identification fut impossible.

Nous rapprocherons ces cas de guérison de ceux signalés déjà plus haut tant en France qu'à l'étranger, de la statistique d'ELDAHL qui estime que la mortalité chez les nourrissons n'est plus que de 25 % et des observations de WACHELSTEIN qui, sur 106 cas traités, accuse une mortalité de 18 %, contre 27 % constatés avec le sérum.

Enfin, sur les 477 cas publiés jusqu'à présent, la mortalité globale est de 11,11 %.

Nous concluons à l'avantage du traitement sulfamidé sur la sérothérapie.

Conclusions

Nous avons tenté de mettre au point, dans ce travail, les données actuelles concernant la sulfamide et le 693, et de préciser leur emploi dans le traitement des méningites à méningocoques.

Dans une première partie, nous avons rappelé les résultats du traitement de cette affection par la sérothérapie; la mortalité variait de 25 %, dans les statistiques favorables, à 80 %, chez les nourrissons. Puis nous avons passé en revue les autres thérapeutiques proposées jusqu'à la chimiothérapie par les dérivés sulfamidés.

Le 1162 F, qui a pour origine les découvertes successives du Prontosil par MIETZSCH et KLARER et du Rubiazol par GLEY et GIRARD, fut isolé par TREFOUEL, NITTI et BOVET. Ces auteurs mirent en évidence son activité antistreptococcique.

Le pouvoir thérapeutique de la sulfamide fut d'abord recherché expérimentalement sur les animaux de laboratoire. BUTTLE, GRAY et STEPHENSON démontrèrent son action sur le méningocoque; SCHWENTKER, PERRIN et GELMAN, appliquèrent ces données en clinique humaine et publièrent les premiers cas de méningites cérébro-spinales guéries uniquement par la sulfamide.

Le 1162 F est absorbé en quatre heures par le tractus gastro-intestinal; il est éliminé en totalité par les reins. Il diffuse rapidement dans l'organisme et, en particulier, dans le liquide céphalo-rachidien où son taux est légèrement inférieur à celui du sang. Cette donnée est capitale pour l'emploi de ce produit dans le traitement des méningites cérébro-spinales.

Au point de vue thérapeutique, les voies sous-cutanée, intra-rachidienne et buccale ont été employées. Les meilleurs résultats sont obtenus en associant la voie buccale à une injection intra-rachidienne. Il est nécessaire d'obtenir rapidement un taux de sulfamide efficace.

Pour cela il faut : a) faire une injection intra-rachidienne de solution de sulfamide à 0,8 %, après avoir évacué la plus grande quantité possible de liquide céphalo-rachidien à titre de drainage. b) donner une première dose massive de 1162 F « per os », puis répartir la dose journalière instituée en prises répétées toutes les quatre heures. Une seule injection intra-rachidienne est suffisante.

Les doses instituées par voie buccale seront diminuées dès que l'amélioration clinique sera sensible. Enfin d'empêcher les rechutes, on évitera d'arrêter trop précocement ou trop brutalement la thérapeutique.

La concentration sanguine efficace est de 8 à 10 mgr. pour 100 cc. Dans le liquide céphalo-rachidien, un taux supérieur à 4 mgr. est nécessaire. Les résultats obtenus sont très rapides, parfois foudroyants. Le liquide céphalo-rachidien devient le plus souvent stérile en 2 à 5 jours.

Cette thérapeutique comporte des incidents et des accidents précoces et tardifs ; certains d'entre-eux, comme la cyanose, sont presque constants et bénins ; d'autres, comme l'anémie hémolytique aigüe et l'agranulocytose, sont très rares mais redoutables ; nous indiquons les examens qu'il faut pratiquer pour les dépister précocement.

Nous insistons sur les avantages de cette thérapeutique sur la sérothérapie, sur sa simplicité et sa rapidité d'action.

Nous avons ensuite abordé l'étude du 693. Son action « in vitro » sur la méningocoque est comparable à celle de la sulfamide. Le produit est absorbé par le tractus gastro-intestinal, mais moins complètement que le 1162 F ; il est excrété en partie par les reins. Il diffuse rapidement dans l'organisme et le liquide céphalo-rachidien où son taux est la moitié ou les 2/3 de celui du sang.

La voie d'introduction la plus favorable est la voie buccale ; il n'existe pas actuellement de solution injectable dans le rachis. Pour obtenir rapidement un taux efficace, on instituera, comme pour la sulfamide, une dose initiale forte, suivie de doses journalières fractionnées et administrées toutes les quatre heures, nuit et jour.

On associera une ponction lombaire de drainage.

Le taux rachidien efficace est de 4 mgr. pour 100cc.

Les incidents et accidents que comporte cette thérapeutique

sont les mêmes que ceux signalés en cours du traitement sulfamidé.

Les résultats, encore très peu nombreux, sont comparables à ceux que l'on obtient avec la sulfamide.

Le mode d'action des dérivés sulfamidés est encore obscur ; de nombreuses théories s'affrontent pour l'expliquer, mais aucune n'est entièrement satisfaisante.

Enfin, pour illustrer cette thèse, nous avons rapporté les observations de 6 cas de guérison, dont un avec séquelle, chez des enfants traités uniquement par la sulfamide. Un cas mortel, mais le pneumocoque se surajouta au méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien. Un cas de guérison chez un enfant traité uniquement par le 693. En rapprochant ces cas de ceux signalés en France et à l'étranger, en comparant les résultats avec ceux obtenus par la sérothérapie, nous concluons à l'avantage du traitement sulfamidé.

Vu : Le Président de Thèse,

P^r NOBÉCOURT.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER :	
La sérothérapie dans les méningites cérébro-spinales	7
CHAPITRE II :	
La sulfamide	11
CHAPITRE III :	
Etude expérimentale de la sulfamide	16
CHAPITRE IV :	
Absorption de la sulfamide	22
Excrétion	24
Diffusion et répartition dans l'organisme	26
CHAPITRE V :	
Toxicité expérimentale	29
CHAPITRE VI :	
Le traitement des méningites cérébro-spinales	32
Avantages de la thérapeutique sulfamidée	38
CHAPITRE VII :	
Incidents et accidents de la thérapeutique sulfamidée	41
CHAPITRE VIII :	
Le 693 ou sulfapyridine	51
CHAPITRE IX :	
Mode d'action des dérivés sulfamidés	60
CHAPITRE X :	
Observations	66
Conclusions	74

BIBLIOGRAPHIE DE LA SULFAMIDE

- ALLOTT. — Sulfanilamide content of cerebro-spinal fluid during the treatment of meningococcal meningitis.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 13 (1938).
- ARCHER, DISCOMBE. — Sulphoemoglobinemia.
Lancet, vol. CCXXXIII, tome 2, p. 432 (1937).
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU. — La Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques.
Ann. Méd. Chir., tome II, p. 9 (nov. 1937).
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, PAILLAS, TIFFENEAU. — La sérothérapie et les éléments nouveaux du traitement de la méningite cérébro-spinale. La chimiothérapie.
Ann. Méd. Chir., tome III, n° 3 (1938).
- ARMAND-DELILLE. — Les méningocoques et leur traitement chimiothérapique par les sulfamides
J. de Méd. et de Chir. prat., tome 110 (10 janv. 1939)
- BARBELLION, THORES. — Troubles de la spermatogénèse causés par les sulfamides
J. des Praticiens, tome 52, n° 29 (1938).
- BARRY-WOOD. — Etude des anémies pendant le traitement sulfamidé.
J. AM. Med. Ass., vol III, n° 21 (1938).
- BIGLER, CLIFTON, WERNER. — The leukocyte response to sulfanilamide therapy.
J. AM. Med. Ass., Vol. 110, n° 5 (1938)
- BRANHAM, ROSENTHAL. — Sulphanilamide, serum and association of sulphanilamide and serum in experimental meningococcal infections of mice.
Publ. Health Rep., vol. LII (28 mai 1937).
- BRITTON, HOWKINS. — Action of sulphanilamide on leukocytes ; a report of fifty ambulant patients.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 718 (1938).
- BROWN. — Protective action of sulphanilamide and serum in meningococcal infections of mice.
Bull. John. Hopkin's Hosp., tome LXI (1937).
- BUCK. — Toxic optic neuritis resulting from sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. III, n° 21 (1938).
- BUTTLE, GRAY, STEPHENSON. — Protection of mice against streptococcal and other infections by sulfonamide and related substances.
Lancet, vol. CCXXX, tome I, p. 1286 (1936).

- CAMPBELL. — Effect of sulfanilamide on the blood picture.
Lancet, vol. CCXXXIV, tome I, p. 247 (1938).
- CRADDOK. — Sulphanilamide in meningitis
British Med. J., tome 2, p. 1335 (1938).
- CRAWFORD, FLEMING. — Treatment of meningococcal meningitis with sulphanilamide.
Lancet, vol. CCXXXIV, tome I, p. 987 (1938).
- DECOURT, MARTIN, HERAULT, PAUTIER. — Méningite et septicémie à méningocoques.
Bull. Soc. Med. Hôp., 24 février 1939.
- DOPTER. — Le traitement de la méningite cérébro-spinale.
Baillière 1936.
- ELDHAL. — Intrathecal sulfanilamide in meningococcal meningitis.
Lancet, vol. CCXXXIV, tome I, p. 712 (1938).
- FEINSTONE, BLISS, LONG. — Toxicity and absorption of sulfanilamide.
Bull. John Hopkin's Hosp. tome 62 (Mars 1938).
- FOURNEAU, TREFOUEL, NITI, BOVET. — Chimiothérapie des infections à streptocoques par les dérivés de la sulfamide.
Cte. R. Soc. Biol. tome , n° (16 mai 1936).
- GERMAIN, GAUTRON. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque B guérie par la chimiothérapie soufrée.
Bull. Soc. méd. Hôp., séance du 27 janvier 1939, n° 3, p. 103.
- GODMAN, LEVY. — The development of a cutaneous eruption (toxicodermatosis). during the administration of sulphanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol 109, n° 13 (1937).
- GROSS, COOPER, LEWIS. — The « antiendotoxic » action of certain organic sulfur compounds, with review of the theories of the mechanism of action of the sulfonamide compounds.
J. of Infectious Diseases., tome LXIII, n° 3 (1938).
- HALPERN, MAYER. — Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococciques.
Presse Med., n° 40 (19 mai 1937).
- HANNAH, HOBSON. — Meningococcal meningitis treated with Proseptasine and Soluseptasine.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 937 (1938).
- HARVIER, PERRAULT. — Acquisitions nouvelles de la thérapeutique par les sulfamides.
Paris Médical, n° 49 (3 déc. 1938).
- HOARE. — Bacterial changes induced in human blood and serum by sulphanilamide and sulphamido-chrysoïdine.
Lancet, vol. CCXXXIV, p. 665, tome I (1938).
- HOARE. — The case for prophylaxis with sulphanilamide and 693.
Lancet, vol. CCXXXVI, tome I, p. 76 (1939).
- JEWESBURY. — The use of sulphanilamide in the treatment of meningococcal meningitis.
Lancet, vol. CCXXXIV, tome I, p. 1262 (1938).
- KING, LESLIE. — Oxygen saturation of arterial blood in the cyanosis from sulphanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 110, n° 25 (1938).

- KOHN. — Acute hemolytic anemia during treatment with sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 109, n° 13 (1937).
- LADET (Mlle). — De l'emploi des produits sulfamidés au cours des infections de l'enfance.
Bull. Med., n° 4 (1939).
- LEE, ANDERSON. — Passage of sulfamide from mother to foetus.
Proceed. of Soc. Exp. Biol., tome 38, n° 3 (1938).
- LEVADITI, VAISMAN. — Chimiothérapie de l'infection à méningocoques expérimentale de la souris.
Cte. R. Soc. Biol., tome 125, p. 604 (1937).
- LEVADITI, VAISMAN, REINIE. — Chimiothérapie antiendotoxique.
Cte R. Soc. Biol., tome CXXVI, p. 1092 (1937).
- LEVADITI, VAISMAN. — La chimiothérapie antiendotoxique et son mécanisme.
Cte R. Soc. Biol., tome CXXVIII, p. 463 (1938).
- LEVADITI, VAISMAN, REINIE. — La chimiothérapie endotoxique.
Ann. de L'Inst. Pasteur, tome LXI, n° 6 (1938)
- LEVADITI, VAISMAN, KRASSNOFF. — Mécanisme de l'action chimiothérapique de certains dérivés soufrés dans les pneumococcies expérimentales.
Ann. de L'Inst. Pasteur, tome LXII, n° 1 (1939)
- LONG, BLISS. — Sulfonamide and its derivatives.
J. AM. Med. Ass., vol. 108, n° 1 (1937).
- LONG, BLISS. — Observation upon the experimental and clinical use of sulfanilamide in the treatment of certain infections.
The CANADIAN Med. Ass. J., tome 37, nov. 1937.
- LONG, BLISS.
The CANADIAN Med. Ass. J., tome , août 1938.
- LONG, BLISS, FEINSTONE. — Sulfanilamide.
J. Am. Med. Ass., vol. 110, n° 2 (1939).
- MAC INTOSH, WHITEY. — The mode of action of drugs of the sulphonamide group.
Lancet, vol. CCXXXVI, tome I, p. 431 (1939).
- MARQUEZY, LAUNAY, MAGE. — Deux cas de guérison de méningites cérébro-spinales à méningocoques par le 1162 F.
Bull. Soc. Méd. Hôp., n° 27, séance du 14 oct. 1938.
- MARSHALL, EMERSON, CUTTING. — Para-aminobenzènesulfonamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 108, n° 12 (1937).
- MARSHALL, EMERSON, CUTTING. — Distribution de la sulfamide dans l'organisme.
J. of Pharmacol. and Exp. Ther., tome LXI, p. 196 (1937).
- MARSHALL. — Letter to the « Lancet ».
Lancet, vol. CCXXXIV, tome I, p. (1938).
- MARTIN, DELAUNAY. — Action du 1162 F dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques.
Presse Med., n° 80 (1937).
- MARTIN, DELAUNAY. — Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre.
Ann. Med. Chir., tome III, n° 3 (1938).
- MARTIN. — Conduite du traitement des méningites purulentes par le 1162 F.
Paris Medical, n° 45, 5 nov. (1938).

- MILLER, CASTLES. — Experimental meningococcal infection of mice.
J. of Infectious Disease, tome LVIII, p. 263 (1936).
- MULL, SMITH. — Effect of sulfanilamide on the oxygen capacity of blood.
J. Am. Med. Ass., vol. 110, n° 6 (1938).
- MURAZ, CHIRLE, QUEGUINER. — Essais comparés de traitements de la méningite cérébro-spinale dans le Niger Français.
Presse Méd., n° 57, 16 juillet 1938.
- NETER. — Effect of sulfanilamide upon viability of meningococci in spinal fluid.
Proceed. of Soc. Exp. Biol., tome 39, n° 1 (1938).
- NETER. — Bacteriostatic action of sulfanilamide upon meningococcus in spinal fluid.
Proceed. of Soc. Exp. Biol., tome 38, n° 1 (1938).
- NETER, WEINTRAUB, DAYMAN. — Concentration of sulfanilamide in spinal fluid and blood following a single intrathecal injection of drug.
Proceed. of Soc. Exp. Biol., tome 40, n° 2 (1939).
- OSGOOD, BROWNLEE. — Culture of human marrow ; studies of the mode of action of sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 110, n° 5 (1938).
- « PROGRESS of CHEMOTHERAPY ».
British Med. J. vol. I, p. 340 (1939).
- PROOM. — Therapeutic action of sulfonamide in meningococcal infections of mice.
Lancet, vol. CCXXXII, tome I, p. 16 (1937).
- RISER, VALDIGUE. — Recherches sur les échanges entre le sang et la substance nerveuse en étudiant la répartition du 1162 F dans le parenchyme nerveux.
Cte. R. Soc. Biol., tome CXXX, n° 7 (1939).
- ROSENTHAL, BAUER, BRANHAM. — Comparative study of sulphonamide and its derivatives in experimental pneumococcal, streptococcal and meningococcal infections of mice.
Publ. Health Rep., tome LII, n° 21 (1937).
- SCHWARTZ, GARVIN. — Fatal granulocytopenia from sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 110, n° 5 (1938).
- SOCKETT, PRICE. — Fatal granulocytopenia from sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 112, n° 9 (1939).
- SHERMAN, PINTO. — Excretion of sulfanilamide and acetyl-sulfanilamide in human milk.
J. AM. Med. Ass., vol. III, n° 21 (1938).
- SCHWENKTER, PERRIN, GELMAN. — The treatment of meningococcal meningitis with sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol. 108, n° 17 (1937).
- STANLEY BANKS — Serum and sulphanilamide in acute meningococcal meningitis.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 7 (1938).
- STEWART, ROURKE, ALLEN. — Elimination of sulfanilamide.
J. AM. Med. Ass., vol 110, n° 23 (1938).
- « SULPHANILAMIDE CYANOSIS. »
Lancet, vol. CCXXXVI, tome I, p. 403 (1939).

- TIXIER. — Le traitement des méningites aiguës par la sulfamide.
Arch. de Med. des Enfants, tome 41, n° 10 (1938).
- TRÉFOUEL, NITTI, BOVET. — Activité de la sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin.
Cte R. Soc. Biol., tome CXX, p. 756 (1935).
- TRÉFOUEL, NITTI, BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses.
Ann. Med. Chir., tome III, n° 3 (1938).
- TRÉFOUEL, NITTI, BOVET. — Chimiothérapie expérimentale des streptococcies
J. Méd. Français, tome XXVII, n° 5 (1938).
- WAGHELSTEIN. — Sulfanilamide in the treatment of 106 meningococcal infections.
J. AM. Med. Ass., vol. III, n° 24 (1938).
- WEILL-HALLÉ, COCHEMÉ, M^{lle} LAUTMAN. — Méningite à méningocoques chez un nourrisson de 9 mois ; guérison par sérothérapie et sulfamide associés.
Bull. Soc. Ped., n° 2, 15 fév. 1938.
- WERNER. — Estimation of sulfanilamide in the organic fluids.
Lancet, vol. CCXXXVI, tome 1, p. 19 (1939).
- WILLIEN. — Sulfanilamide therapy in meningococcic meningitis.
J. AM. Med. Ass., vol. 110, n° 9 (1938).
- WHITBY. — Chemotherapy of bacterial infections.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 1095 (1938).
- M^{me} ZAGDOUN, M^{lle} CHEMICHEN. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques B chez un nourrisson de 16 mois guérie par la chimiothérapie (1162 F).
Bull. Soc. Med. Hôp., n° 30, 14 nov. 1938.
-

BIBLIOGRAPHIE DU 693

- BRYANT et FAIRMAN. — Chemotherapie of cerebro-spinal fever in the field.
Lancet vol. CCXXXVI, tome I, p. 923 (1939).
- COXON, FORBES. — Granulocytopenic angina during treatment with 693.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2 (17 déc. 1938).
- DIMSON. — Chronic meningococcal septicemia treated by 693.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 424 (1938).
- EWINS. — Toxicity of M-B 693 (letter to Marshall).
British Med. J., tome 1 (8 avril 1939).
- FLEMING. — Antibacterial action « in vitro » of M-B 693 on pneumococci and streptococci.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 74 (1938).
- FLEMING. — Antibacterial power of the blood of patients receiving M-B 693.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 564 (1938).
- GROSS, COOPER, LEWIS. — Urinary concretions caused by sulfapyridine.
Proceed. of. Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° (1939).
- HOBSON, MAC'QUAIDE. — Treatment of meningococcal meningitis with 693.
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 1213 (1938).
- HALPERN, DUREL, DUBOST, ALLINNE. — Recherches sur l'absorption et l'élimination du 693 chez l'animal et chez l'homme.
Cte R. ; Soc. Biol., tome CXXX, n° 8 (1939).
- HOYT, LEVINE. — « In vitro » studies of the action of sulfapyridine.
Proceed. of. Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° 3 (1939).
- JOHNSTON. — Letter to « the Lancet ».
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 1200 (1938).
- LLOYD, ERSKINE, JOHNSON. — Letter to « the Lancet ».
Lancet, vol. CCXXXIV, tome I, p. 1305 (1938).
- LONG. — Sulfapyridine.
J. Am. Med. Ass., vol. 112, n° 6 (1939).
- LONG, FEINSTONE. — Observations upon the absorption and excretion of sulfapyridine.
Proceed. of. Soc. Exp. Biol., vol. 39, n° 3 (1938).
- MAEGRAITH, VOLLUM. — The bacteriostatic effects of sulphonamide, solusseptasine, and M-B 693.
British Med. J., tome 2, p. 985 (1938).
- MARSHALL, BRATTON, LITCHFIELD. — Toxicity and absorption of 693 and its sodium salts.
Science, vol. XXXVIII, 23 décembre 1938.

- SCHMIDT, HUGHES. — Absorption and excretion of M-B 693.
Proceed. of Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° 3 (1939).
- STOKINGER. — Absorption, acetylation and excretion of M-B 693.
Proceed. of Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° 1 (1939).
- USHER, SOMERS. — « 693 » in cerebro-spinal fever.
Lancet, vol. CCXXXVI, tome 1, p. 921 (1939).
- WHITBY. — Chemotherapie of Pneumococcal and other infections with 693.
Lancet, vol. CCXXXIV, tome 1, p. 1210 (1938).
- WHITBY. — « M-B 693 ».
Lancet, vol. CCXXXV, tome 2, p. 1095 (1938).
- WIEN. — Toxicity of the 2 (p. amino-benzène-sulfamide) pyridine.
Quart. J. of Pharmacol. and Phar., vol. XI, n° 2 (1938).
-

BIBLIOGRAPHIE

ADDENDUM

ANTOPOL, ROBINSON. — Urolithiasis and renal pathology after oral administration of sulhapyridine.

Proc. Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° 3 (1939).

BLISS, FEINSTONE, LONG. — Sulfamide and sulfapyridine in experimental meningococcal infections in mice.

Proc. Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° 4 (1939).

CAMPBELL, MORGAN. — Cyanosis caused by sulfamide therapy.

Lancet, vol. CCXXXVII, tome 2, p. 123 (1939).

FISHER. — Encephalomyelitis following the use of sulfamide.

Lancet, vol. CCXXXVI, tome 2, p. 303 (1939).

GAINSFORD, EVANS, WHITELAND. — Parenteral therapy with M et B 693.

Lancet, vol. CCXXXVII, tome 2, p. 69 (1939).

JAUBERT, MOTZ. — Sulfamidothérapie, constatations cliniques et expérimentales.

Presse Med., n° 72, p. 1337 (1939).

MARSHALL, PERRIN-LONG. — The intravenous use of sodium sulfapyridine.

J. Am. Med. Ass., vol. 112, n° 17 (1939).

MOLITOR, ROBINSON. — Toxic manifestations after oral administration of sodium sulfapyridine.

Proceed. Soc. Exp. Biol., vol. 42, n° 2 (1939).

WATSON, VIGUESS, SPINK. — Relation of Methémoglobine to the cyanosis observed after sulfamilamide administration.

Proceed. Soc. Exp. Biol., vol. 40, n° 4 (1939).

